



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

87569

O (11) Patenti- ja rekisterihallitus
Patentti- ja rekisterihallitus 03 01 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 501/22

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	881038
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	07.03.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	07.03.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	25.10.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.10.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
24.04.87 GB 8709804 P	04.08.87 GB 8718394 P

(71) Hakija - Sökande

1. Rifar s.r.l., Via Borromei, 9, 20123 Milano, Italia, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Marsili, Leonardo, Residenza del Cantone 731, Milano 2, 20090 Segrate, Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä valmistaa kiteistä kefadroksiili-hemihydraattia
Förfarande för framställning av ny kristallin cefadroxilhemihydrat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 67704 (C 07D 501/22)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on uusi kiteinen kefadroksiili-hemihydraatti, jonka K.F. on noin 3,5 ja 2,0 %, tällainen yhdiste on pysyvämpi kuin muut kefadroksiili-molekyylit.

Uusi kefadroksiili saadaan valmistamalla ja eristämällä dimetyyliasetamidin tai N-metyyli-2-pyrrolidonin tai monometyyliformamidin uusi kefadroksiili-solvaatti, liettämällä solvaatti metanolin ja isopropyylialkoholin 30:70 - 70:30 (tilavuudesta) -seokseen kanssa, kun mukana on 5 - 12 % vettä, lämpötilassa noin 45 - 55°C ja sen jälkeen suodattamalla näin saatu yhdiste.

Uppfinningen avser ett nytt kristallint kefadroxil-hemihydrat, vars K.F. är ca. 3,5 - 2,0 %; en dylik lösning är stabilare än andra kefadroxil-molekyler. En ny kefadroxil erhålles genom framställning av ett nytt kefadroxil-solvat av dimetylacetamid eller N-metyl-2-pyrrolidon eller monometylformamid genom att uppslamma solvatet med en blandning av metanol och isopropylalkohol, 30:70 - 70:30 (av volymen), i närvaro av 5 - 12 % vatten, vid en temperatur av ca. 45 - 55°C och därefter filtrera den sålunda erhållna föreningen.

Menetelmä valmistaa kiteistä kefadroksiili-hemihydraattia -
Förfarande för framställning av ny kristallin cefadroxil-
hemihydrat

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa uusi
kiteinen kefadroksiili.

Kefadroksiili on yleisesti tunnettu antibioottinen aine, jolla on bakteereiden vastainen aktiivisuus: se on esitetty patenttivaatimuksineen US-patentissa 3,489,752, jonka mukaisesti se saadaan asyloimalla 7-ADCA D-(-)-alfa-p-hydroksifenyyliiglysiinin amino-suojatulla johdoksella. US-patentissa 3.985.741 on esitetty kefadroksiilin valmistusmenetelmä asyloimalla 7-ADCA D-(-)-alfa-p-hydroksifenyyliiglysiinin seka-anhydridillä, kun jälkimmäisen alfa-aminoryhmä on salvattu beta-ketoyhdisteellä, kuten metyyliasetoasetaatilla: reaktioseokseen lisätään ensin vettä ja sen jälkeen dimetyyliformamidia, jolloin saostuu kefadroksiilin kiteinen solvaatti, jonka vesipitoisuus on yli 3 % ja joka suodattamisen jälkeen lietetään 90-prosenttiseen metanoliin.

US-patentissa 4.504.657 on kuvattu patenttivaatimuksineen erilainen kefadroksiilimuoto, joka on kiteinen kefadroksiilimonohydraatti, jolla on tälle yhdisteelle tunnusomainen hyvin määriteltä röntgen-difraktiokuvio: tämä kiteinen kefadroksiilimonohydraatti saadaan (kts. myös US-patentti RE 31.730) asyloimalla silyloitu 7ADCA D(-)-alfa-p-hydroksifenyyliiglysiinikloridi-hydrokloridilla. Reaktioseokseen lisätään ensin vettä ja sen jälkeen dimetyyliformamidia. Saostunut dimetyyliformamidisolvaatti käsitellään suodattamisen jälkeen vedellä tai vesi/liuotin-seoksella, jolloin solvaatti lohkeaa ja haluttu lopullinen yhdiste saostuu.

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää valmistaa kiteistä kefadrokksiilia, jonka vesipitoisuus on noin 3 % ja jolla on seuraavat röntgen-difraktio-ominaisuudet:

Etäisyys d(Å)	Suhteellinen intensiteetti
10,59	30
8,68	100
8,03	43
7,14	39
6,72	41
6,18	40
5,67	11
5,49	23
4,83	69
4,71	52
4,65	25
4,23	57
4,13	55
3,98	74
3,87	33
3,80	36
3,31	30
3,02	15
2,95	18
2,88	25
2,64	25
2,55	19
2,52	17
2,48	14
2,43	15
2,31	16
2,14	13
2,04	9

Tämän uuden kefadroksiilin, josta seuraavassa käytetään nimitystä "kefadroksiili-hemihydraatti" on osoitettu olevan pysyvämpi kuin tunnetun kiteisen kedroksiilimonohydraatin.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että liuotin, joka kykenee aikaansaamaan solvaatin on valittu joukosta dimetyyliasetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni ja monometyyliformamidi ja että solvaatti kuivaamiseen jälkeen lietetään metanolin ja isopropyylialkoholin 30:70 - 70:30 (tilavuudesta) -seoksen, joka sisältää 5 - 12 % vettä, lämpötilavälillä noin 45 - 55°C.

Käyttökelpoisia ovat kaikki tunnetut menetelmät, joilla 7-AD-CA muunnetaan mainituksi kefadroksiilia sisältäväksi vesiliuokseksi. Esimerkiksi on mahdollista noudattaa menetelmiä, joita on kuvattu eurooppalaisen patenttihakemuksen 001.133 esimerkissä XVI tai UK-patenttihakemuksen 2.064.511 esimerkissä 1 ja 2 tai US-patentin 4.234.721 esimerkeissä 1 - 4.

Myös tunnettu kefadroksiili-dimetyyliformamidi-solvaattia (kts. US-patentit 3.985.741 ja 4.505.657 ja Re 31,730) on yritetty käyttää, mutta on ollut mahdotonta saada haluttua lopullista kefadroksiili-hemihydraattia (aina eristettiin tunnettu kiteinen kefadroksiili-monohydraatti): tämä näyttää johtuvan siitä, että kefadroksiili-DMF-solvaatin K.F.-arvo on 1,8 % tai enemmän, kuten on mainittu myös US-patentin 3.985.741 esimerkissä 6A ja US-patentin 4.234.721 esimerkissä 2A.

Dimetyyliasetamidin, N-metyyli-2-pyrrolidonin ja monometyyliformamidin kefadroksiili-solvaattien käyttäminen on sen

vuoksi kriittistä. Tämä voi johtua niiden erittäin alhaisesta vesipitoisuudesta ($< 1,0 \%$); tällaiset solvaatit ovat uusia ja oleellisia välituotteita kefadroksiilihemihydraatin valmistuksessa. Ne muodostavat siten osan esillä olevasta keksinnöstä ja ovat patenttivaatimusten kohteena per se.

Myös metanoli/isopropyylialkoholi-seoksen käyttäminen on osoittautunut oleelliseksi: niinpä, jos käytetään etyylialkoholia, kefadroksiilimolekyyli hajoaa; jos käytetään vain metanolia, lopullisen kefadroksiilin molekyyli pidättää yllättävän suuren määrän samaa metanolia (Yli $0,4 \%$), mikä ei ole hyväksyttävissä sen toksisuudesta johtuen. Näin on osoittautunut olevan asianlaita myös siinä tapauksessa, että metanolia käytetään seoksena muiden alkoholien kanssa, jolloin metanolipitoisuus on liian korkea.

Isopropyylialkoholi ei hajota kefadroksiilimolekyyliä, ja sen toksisuus on paljon alhaisempi kuin metanolin. Kuitenkin on havaittu, että sitä ei voi käyttää yksinään, koska on mahdotonta saada puhdasta kiteistä kefadroksiilihemihydraattia.

Yllättäen on havaittu, että jos isopropyylialkoholiin lisätään metanolia niin, että isopropyylialkoholia on $30 - 70 \%$ ja metanolia $70 - 30 \%$, saadaan uusi kiteinen kefadroksiilihemihydraatti, jonka metanolipitoisuus on alle $0,010 \%$ (vastaa 100 ppm).

Keksintöä on havainnollistettu seuraavilla esimerkeillä, joissa NMR-spektrit saatiin D_2O -liuoksessa (15 mg/ml) Varian XL-300 spektrometrillä.

ESIMERKKI 1 Kefadroksiilidimetyyliasetamidi-solvaatti.

7-ADCA (45 g) lisättiin metyleenikloridiin (700 ml) huoneen lämpötilassa. Lisättiin trietyyliamiinia ($35,5 \text{ g}$) 15 minuutin

aikana alle 25°C lämpötilassa samalla sekoittaen. Sen jälkeen lisättiin trimetyylikloorisilaania (43,2 g) 30 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin 90 minuuttia 30°C:ssa ja sen jälkeen jäähdytettiin -10°C:een.

Lisättiin dimetyylianiiliinia (31 g) ja D(-)-p-hydroksifenyyli glysylikloridi-hydrokloridi-hemidioksaani-solvaattia (63 g) ja seosta sekoitettiin noin 90 minuuttia -5°C/0°C:ssa. Lisättiin vettä (170 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia. Vesifaasi laimennettiin dimetyyliasetamidilla (350 ml) ja pH säädettiin arvoon 6,0 lisäämällä hitaasti dietyyliamiinia 25°C:ssa. Seosta sekoitettiin 20°C:ssa 120 minuuttia. Kefadroksiilidimetyyliasetamidisolvaatti otettiin talteen suodattamalla, pestiin dimetyyliasetamidin ja veden 2:1-seoksella ja sen jälkeen asetonilla, jolloin saatiin 40°C:ssa kuivaamisen jälkeen 81,3 g otsikkoyhdistettä.

K.F.: 0,51 %

HPLC-määritys: 69,3 % kuivapainosta

PMR: 6,9 - 7,35 δ (m, C₆H₄-); 5,59 δ /d, C(7)-H/; 5,15 δ (s, CH-CO); 4,98 δ /d, CH-S/; 3,02-3,42 δ (m, S-CH₂); 1,8 δ (s, CH₃) tunnusomaisia kefadroksiili-osalle ja seuraavat liuottimesta johtuvat piikit:

2,83-3,01 δ (s,s, N(CH₃)₂); 2,04 δ (d, COCH₃)

¹³C-NMR: 21,07 δ /CH₃-C=/; 30,93 δ /CH₂-S/; 58,78 δ /CHNH₂/; 59,51 δ /CH-S/; 61,16 δ /NH-CH-CO/; 124,60 δ /C^{''}-CH₃/; 126,11 δ /C^{''}-COOH/; 166,21 δ /CO β -laktaami/; 172,37 δ /COOH/; 172,58 δ /CO-NH/; 129,05 δ , 1327 δ , 118,89 δ , 160,45 δ /aromaattisia hiiliatomeja/ tunnusomaisia kefadroksiili-osalle ja seuraavat liuottimesta johtuvat piikit:

23,15 δ /CO-CH₃/; 37,93 δ /N-CH₃/; 40,85 δ /N-CH₃/; 176,74 δ /CO/.

ESIMERKKI 2 Kiteinen kefadroksiili-hemihydraatti

Esimerkin 1 mukaisesti valmistettua kefadroksiilidimetyyli-

asetamidi-solvaattia (50 g) lietettiin isopropyylialkoholin (250 ml) ja metanolin (120 ml) seokseen 48 - 50°C:ssa, kun mukana oli 24 ml vettä.

120 minuutin kuluttua seos jäähdytettiin 10°C:een, suodatettiin ja pestiin asetonilla, jolloin saatiin 34,5 g kiteistä kefadrokxiili-hemihydraattia.

K.F.: 2.8 %

Metanoli: 0,009 %

Isopropyylialkoholi: 0,17 %

HPLC-määritys: 99,1 % kuivapainosta

Jauheella on seuraavat röntgen-difraktio-ominaisuudet määritettynä säteilyttämällä (aallonpituus: λ 1,54051 Ångström), joka tuotettiin Cu/Ni-röntgenputkella:

Etäisyys (d(Å))	Suhteellinen intensiteetti
10,59	30
8,68	100
8,03	43
7,14	39
6,72	41
6,18	40
5,67	11
5,49	23
4,83	69
4,71	52
4,65	25
4,23	57
4,13	55
3,98	74
3,87	33
3,80	36

3,31	30
3,02	15
2,95	18
2,88	25
2,64	25
2,55	19
2,52	17
2,48	14
2,43	15
2,31	16
2,14	13
2,04	9

ESIMERKKI 3: Kefadroksiilimonometyyliformamidi-solvaatti

7-ADCA (30 g) lisättiin metyleenikloridiin (450 ml). Lisättiin trimetyylikloorisilaania (28,8 g) ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Sen jälkeen lisättiin tipottain trietyyliamiinia (23,7 g) 30 minuutin aikana samalla, kun lämpötilan annettiin nousta 30°C:een. Seosta sekoitettiin 2 tuntia 30°C:ssa ja sen jälkeen jäähdytettiin -10°C:een.

Lisättiin bis-trimetyyli-silyyli-ureaa (21 g) ja D(-)p-hydroksifenyyli-glyssyylikloridi-hydrokloridi-hemidioksaani-solvaattia (45 g) ja seoksen annettiin reagoida 90 minuuttia -5°C:ssa. Sekoitettiin vielä 30 minuuttia 0°C:ssa, minkä jälkeen lisättiin vettä (115 ml).

Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia, vesikerros jäähdytettiin 5°C:een ja laimennettiin monometyyliformamidilla (240 ml). Lisättiin hitaasti trietyyliamiinia 60 minuutin aikana ja pH säädettiin arvoon 5,7 20°C:ssa. Lietettä sekoitettiin 2 tuntia, minkä jälkeen se suodatettiin, suoduskakku pestiin monometyyliformamidi/vesi 2:1-seoksella ja sen jälkeen asetonilla, jolloin saatiin 40°C:ssa kuivaamisen

jälkeen 49 g otsikkoyhdistettä:

K.F.: 0,9 %

HPLC-määritys: 79,8 % kuivapainosta

PMR: esimerkissä 1 esitettyjen, kefadroksiili-osalle tunnusomaisten piikkien lisäksi seuraavat liuottimesta johtuvat piikit 7,98 δ /s, HCO/; 2,71 δ cis /s, NHCH₃/

¹³C-NMR: esimerkissä 1 esitettyjen, kefadroksiili-osalle tunnusomaisten piikkien lisäksi seuraavat liuottimesta johtuvat piikit:

27,07 δ /CH₃/; 167,6 δ /H-CO/.

ESIMERKKI 4: Kiteinen kefadroksiili-hemihydraatti

Esimerkin 3 mukaisesti valmistettua kefadroksiilimonome-tyyliformamidi-solvaattia (830 g) lietettiin 150 ml:aan metanolin ja isopropyylialkoholin 1:1-seosta 50°C:ssa, kun mukana oli 16 ml vettä. Seosta pidettiin 70 minuuttia 52°C:ssa, minkä jälkeen se jäähdytettiin 10°C:een, suodatettiin ja pestiin asetonilla, jolloin saatiin 23,2 g kiteistä kefadroksiili-hemihydraattia.

K.F.: 2,9 %

HPLC-määritys: 99,6 % kuivapainosta

Metanoli: 0,008 %

Isopropyylialkoholi: 0,15 %

Jauheella oli samat röntgen-difraktio-ominaisuudet kuin esimerkissä 2 saadulla tuotteella.

ESIMERKKI 5 Kefadroksiilidimetyyliasetamidi-solvaatti

D(-)-p-hydroksi-fenyyliglysiinin kaliummetyyli-Dane-suolaa (30,3 g) lisättiin asetoniin (170 ml) ja seos jäähdytettiin -40°C:een.

Etyylikloorikarbonaattia (11,15 g) ja N-metyylimorfoliinia

(0,25 ml) lisättiin -40°C:ssa. Lämpötila pidettiin -35°C:ssa 120 minuuttia ja sen jälkeen seos jäähdytettiin -55°C:een.

7-ACDA (21,5 g) lisättiin 5°C:ssa veteen (50 ml) ja lisättiin dimetyylisulfoksidia (90 ml) ja trietyyliamiinia (11,3 g). Saatu liuos jäähdytettiin 0°C:een ja 7-ADCA-liuokseen lisättiin seka-anhydridin suspensio (-55°C:ssa).

Seosta sekoitettiin 60 minuuttia -25°C:ssa; lämpötila nostettiin 0°C:een ja lisättiin hitaasti 60 minuutin aikana 37-prosenttista suolahappoa vakio-pH-arvoon 1,8. Lisättiin metyleenikloridia (175 ml) ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Ylempi kerros laimennettiin dimetyyliasetamidi- (170 ml) ja asetonilla (70 ml) ja pH säädettiin trietyyliamiinilla arvoon 6,5 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin 2 tuntia 0°C:ssa. Solvaatti pestiin dimetyyliasetamidi/vesi 2:1-seoksella ja sen jälkeen asetonilla, jolloin saatiin 40°C:ssa kuivaamisen jälkeen 40,5 g otsikkoyhdistettä.

K.F.: 0,63 %

HPLC-määritys: 69,1 % kuivapainosta

Esimerkki 6 Kefadroksiili 1-metyyli-2-pyrrolidoni-solvaatti

7-ADCA (30 g) saatettiin reagoimaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla käyttämällä dimetyyliasetamidin asemesta 1-metyyli-2-pyrrolidonia. Saanto: 52 g

K.F.: 0,85 %

HPLC-määritys: 68,7 % kuivapainosta

PMR: esimerkissä 1 esitettyjen, kefadroksiili-osan tunnusomaisten piikkien lisäksi seuraavat liuottimesta johtuvat piikit: 3,45 δ /t, $\text{CH}_2(5)$ /; 2,36 δ /t, $\text{CH}_2(3)$ /; 1,98 δ /q, $\text{CH}_2(4)$ /; 2,84 δ /s, N-CH_3 /.

^{13}C -NMR: esimerkissä 1 esitettyjen, kefadroksiili-osan tunnusomaisten piikkien lisäksi seuraavat liuottimesta johtuvat piikit: 19,71 δ / $\text{CH}_2(4)$ /; 32,27 δ /N, CH_3 /; 33,45 δ / $\text{CH}_2(3)$ /;

52,97 δ /CH₂(5); 180,84 δ /C(2)/.

ESIMERKKI 7 Kiteinen kefadroksiili-hemihydraatti

Kefadroksiili 1-metyyli-2-pyrrolidoni-solvaattia (30 g) lietetettiin isopropyylialkoholien (100 ml) ja metanolin (50 ml) 45 - 48°C:ssa pidettyyn seokseen, kun mukana oli 19 ml vettä, liettämisen kestäessä 100 minuuttia. 10°C:een jäädyttämisen jälkeen seos suodatettiin, tuote pestiin asetonilla ja kuivattiin 40°C:ssa.

Saanto: 19,5 g hemihydraatti-tuotetta

K.F.: 2,5 %

HPLC-määritys: 98,2 % kuivapainosta

Metanoli: 0,009 %

Isopropyylialkoholi: 0,18 %

ESIMERKKI 8 Kiteinen kefadroksiili-hemihydraatti

Kefadroksiili-dimetyyliastamidi-solvaattia (40 g) lietetettiin isopropyylialkoholien (100 ml), metanolin (200 ml) ja veden (30 ml) seokseen 18 - 50°C:ssa.

120 minuutin kuluttua seos jäädytettiin 10°C:een, suodatettiin ja pestiin asetonilla, jolloin saatiin 26,8 g kiteistä kefadroksiili-hemihydraattia.

K.F.: 3,1 %

HPLC-määritys: 98,7 % kuivapainosta

Metanoli: 0,008 % Isopropyylialkoholi: 0,02 %

ESIMERKKI 9 Kiteinen kefadroksiili-hemihydraatti

Kefadroksiilimonometyyliformamidi-solvaattia (30 g) lietetettiin metanolin (100 ml), isopropyylialkoholien (47 ml) ja veden (13 ml) seokseen 50°C:ssa. Seosta pidettiin 90 minuuttia 50°C:ssa, minkä jälkeen se jäädytettiin 10°C:een, suodatettiin ja

pestiin asetonilla, jolloin saatiin 22,9 g kiteistä kefadroksiili-hemihydraattia.

K.F.: 3,0 %

HPLC-määritys: 99,1 % kuivapainosta

Metanoli: 0,008 %

Isopropyylialkoholi: 0,010 %

ESIMERKKI 10 Kiteinen kefadroksiili-hemihydraatti

Kefadroksiili 1-metyyli-2-pyrrolidoni-solvaattia (30 g) lietettiin 90 minuutin ajan metanolin (80 ml), isopropyylialkoholin (60 ml) ja veden (10 ml) seoksessa 50°C:ssa: 10°C:een jäädyttämisen jälkeen seos suodatettiin, tuote pestiin asetonilla ja kuivattiin 40°C:ssa, jolloin saatiin 19,1 g kiteistä kefadroksiili-hemihydraattia.

K.F.: 2,9 %

HPLC-määritys: 98,9 % kuivapainosta

Metanoli: 0,009 %

Isopropyylialkoholi: 0,16 %

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa kiteistä kefadroksiili-hemihydraattia, jolla on oleellisesti seuraavat röntgen-difraktio-ominaisuudet:

Etäisyys d(Å)	Suhteellinen intensiteetti
10,59	30
8,68	100
8,03	43
7,14	39
6,72	41
6,18	40
5,67	11
5,49	23
4,83	69
4,71	52
4,65	25
4,23	57
4,13	55
3,98	74
3,87	33
3,80	36
3,31	30
3,02	15
2,95	18
2,88	25
2,64	25
2,55	19
2,52	17
2,48	14
2,43	15
2,31	16
2,14	13
2,04	9

jossa kefadroksiilin vesiliuokseen, joka on valmistettu asyloimalla 7-aminodesasetoksi-kefalosporiinihappo asylointiaineella, jota seuraa reaktioliuoksen laimentaminen vedellä, lisätään liuotin, joka kykenee aikaansaamaan solvaatin, pidetään liuoksen pH välillä 5,5 - 6,5, suodatetaan saostunut kefadroksiilisolvaatti, kuivataan ja otetaan lopputuote talteen reaktioseoksesta, t u n n e t t u siitä, että liuotin, joka kykenee aikaansaamaan solvaatin on valittu joukosta dimetyyliasetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni ja monometyyli-formamidi ja että solvaatti kuivaamiseen jälkeen lietetään metanolin ja isopropyylialkoholin 30:70 - 70:30 (tilavuudesta) -seoksen, joka sisältää 5 - 12 % vettä, lämpötilavälillä noin 45 - 55°C.

2. Kefadroksiili-solvaatti, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 1,5 - 2 moolia liuotinta, joka on dimetyyliasetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni tai monometyyliformamidi, kefadroksiili-moolia kohti.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av kristallin cefadroxilhemihydrat med väsentligen följande röntgendiffraktionsegenskaper:

Avstånd d(Å)	Relativ intensitet
10,59	30
8,68	100
8,03	43
7,14	39
6,72	41
6,18	40
5,67	11
5,49	23
4,83	69
4,71	52
4,65	25
4,23	57
4,13	55
3,98	74
3,87	33
3,80	36
3,31	30
3,02	15
2,95	18
2,88	25
2,64	25
2,55	19
2,52	17
2,48	14
2,43	15
2,31	16
2,14	13
2,04	9

där till en vattenlösning av cefadroxil, som framställts genom acylering av 7-aminodesacetoxi-cefalosporinsyra med ett acyleringsmedel efterföljt av reaktionslösningens utspädning med vatten, tillsätts ett lösningsmedel, som förmår bilda ett solvat, lösningens pH hålles mellan 5,5 - 6,5, det utfallna cefadroxilsolvatet filtreras, torkas och slutprodukten tillvaratas ur reaktionsblandningen, k ä n n e - t e c k n a t därav, att lösningsmedlet, som förmår bilda solvatet, är valt ur gruppen dimetylacetamid, N-metyl-2-pyrrolidon och monometylformamid och att solvatet efter torkning uppslmmas i en 30:70 - 70:30 (volym)-blandning av metanol och isopropylalkohol, vilken blandning innehåller 5 - 12 % vatten, vid en temperatur mellan ca 45 - 55°C.

2. Cefadroxilsolvat, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller 1,5 - 2 mol lösningsmedel, som är dimetylacetamid, N-metyl-2-pyrrolidon eller monometylformamid, per mol cefadroxil.