

(19) C2 (11) 55426 (13) UA

(98) вул. Мілютенка, 44, кв. 178, м. Київ-166, 02166

(85) 1999-04-20

(74) Марченко Віталій Омелянович, (UA)

(45) [2003-04-15]

(43) [2000-08-15]

(24) 2003-04-15

(22) 1997-09-19

(12) null

(21) 99042171

(46) 2003-04-15

(86) 1997-09-19 PCT/JP97/03340

(30) 8/249561 1996-09-20 JP

(54) КРИСТАЛІЧНИЙ ЦЕФДИТОРЕН ПІВОКСИЛУ І СПОСОБИ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО ЦЕФДИТОРЕ
Н ПИВОКСИЛА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ A crystalline substance of Cefditoren pivoxyl and a process for I
TS producing

(56) EP 0 175 610, A, 26.03.1986 2

(71)

(72) JP Ясуї Кійоші JP Ясуї Кійоші JP Ясуї Кійоші JP Онодера Масахіро JP Онодера Масахіро JP Онодера Масахір
о JP Сукегава Масамічі JP Сукегава Масамічі JP Сукегава Масамічі JP Ватанабе Тацуо JP Ватанабе Тацуо JP Ватана
бе Тацуо JP Ямамото Юічі JP Ямамото Юічі JP Ямамото Юічі JP Мураї Ясуші JP Мураї Ясуші JP Мураї Ясуші JP Ііну
ма Кацухару JP Іінума Кацухару JP Іінума Кацухару

(73) JP МЕЙДЖІ СЕЙКА ФАРМА КО., ЛТД. JP МЕЙДЖІ СЕЙКА ФАРМА КО., ЛТД. JP МЕЙДЖІ СЕЙКА ФАРМА КО., ЛТ
Д.

Предложено новое вещество - новое кристаллическое вещество Цефдиторен пивоксил, который имеет большую чистоту и улучшенную термостойкость при сохранении. Такой кристаллический Цефдиторен пивоксил можно получать способом, который включает этап растворения аморфного вещества Цефдиторен пивоксил в безводном первом органическом растворителе, способном хорошо растворить в себе это аморфное вещество, и этапы замены первого органического растворителя в получаемом растворе безводным спиртом с 1-5 атомами углерода вторым органическим растворителем таким образом, что первично приготовленный раствор Цефдиторен пивоксила в первом органическом растворителе смешивается с определенным объемом спирта и затем концентрируется при температуре ниже 15°C при сниженном давлении и т.д. Таким образом, способ внедряется так, чтобы получить раствор, содержащий от 50 мг/мл до 250 мг/мл Цефдиторен пивоксила, растворенного лишь в спирте. Кристаллы Цефдиторен пивоксила вынуждают выпадать в осадок из полученного раствора путем добавления воды при температуре 0-10°C. Полученную смесь концентрированного раствора Цефдиторен пивоксила в спирте, добавленной воды и Цефдиторен пивоксила, который выпал в осадок, затем перемешивали при 10°C или меньше, чтобы произошла полная кристаллизация Цефдиторен пивоксила.

Запропоновано нову речовину - нову кристалічну речовину Цефдиторен півоксил, що має більшу чистоту та покращену термостійкість при зберіганні. Такий кристалічний Цефдиторен півоксил можна одержати у спосіб, що включає етап розчинення аморфної речовини Цефдиторен півоксил у безводному першому органічному розчиннику, здатному добре розчинити в собі цю аморфну речовину, і етапи заміни першого органічного розчинника в одержуваному розчині безводним спиртом з 1-5 атомами вуглецю - другим органічним розчинником, у такий спосіб, що первісно приготований розчин Цефдиторен півоксилу в першому органічному розчиннику змішується з певним об'ємом спирту і потім концентрується при температурі нижче 15°C за пониженого тиску і т.д. Таким чином, спосіб втілюється так, щоб одержати розчин, який містить від 50 мг/мл до 250 мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого лише у спирті. Кристали Цефдиторен півоксилу примушують випадати в осад з одержаного розчину шляхом додавання води при температурі 0-10°C. Одержану суміш концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу в спирті, доданої води і Цефдиторен півоксилу, що випав в осад, потім перемішували при 10°C чи менше, щоб здійснилась повна кристалізація Цефдиторен півоксилу.

As a novel substance is provided a new, crystalline substance of Cefditoren pivoxyl which has a high purity and an enhanced thermal stability on storage. This crystalline Cefditoren pivoxyl may be prepared by a process comprising a step of dissolving amorphous substance of Cefditoren pivoxyl in an anhydrous, first organic solvent capable of dissolving said amorphous substance well therein, and steps of replacing the first organic solvent component of the resulting solution by an anhydrous alkanol of 1 to 5 carbon atoms as a second organic solvent, in such a manner that the firstly prepared solution of Cefditoren pivoxyl in the first organic solvent is mixed with a volume of the alkanol and then is concentrated below 15°C under reduced pressure, and so on. Thereby, the process proceeds so as to produce a solution containing 50 mg/ml to 250 mg/ml of Cefditoren pivoxyl dissolved in the alkanol alone. From the latter solution, crystals of Cefditoren pivoxyl are induced to deposit by addition of water at a temperature of 0-10°C. The resulting admixture of the concentrated solution of Cefditoren pivoxyl in alkanol with added water and the deposited Cefditoren pivoxyl is then agitated 10°C or below, to effect a complete crystallization of Cefditoren pivoxyl.

1. Кристалічна речовина Цефдиторен півоксил, а саме: 7-[(Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-метоксііміноацетамідо]-3-[(Z)-2-(4-метилтіазол-5-іл)етеніл]-3-цефем-4-карбонової кислоти півалоїлоксиметилловий складний ефір, яка **відрізняється** тим, що зазначена кристалічна речовина Цефдиторен півоксил має орторомбічну форму і має точку плавлення з розкладанням при температурі в діапазоні від 206,2°C до 215,7°C, як визначено за піком термопоглинання на кривій теплового потоку, яку одержували для цієї кристалічної речовини за допомогою диференційного сканувального калориметра, що монокристал цієї кристалічної речовини має щільність 1,21-1,23 г/см³ і містить 4 молекули Цефдиторен півоксилу в елементі кристалічної решітки монокристала, і тим, що названа кристалічна речовина має чистоту 97%-98% щодо Цефдиторен півоксильового компонента, як це визначають за допомогою рідинної хроматографії із застосуванням силікагелевої колонки з оберненою фазою і детектування поглинання ультрафіолетових променів, та тим, що зазначена кристалічна речовина має більш високу термостабільність, ніж відома аморфна речовина Цефдиторен півоксил.

2. Кристалічна речовина Цефдиторен півоксил за п. 1, яка **відрізняється** тим, що дані рентгенівської порошкової дифракції цієї кристалічної речовини Цефдиторен півоксил мають піки при таких кутах дифракції:

приблизно 9,7 градуса, приблизно 10,8 градуса,
приблизно 11,4 градуса, приблизно 12,1 градуса,
приблизно 13,6 градуса, приблизно 15,6 градуса,
приблизно 16,2 градуса, приблизно 17,4 градуса,
приблизно 19,0 градуса, приблизно 19,5 градуса,
приблизно 20,1 градуса, приблизно 20,8 градуса,
приблизно 21,5 градуса, приблизно 25,2 градуса,
приблизно 29,9 градуса і приблизно 33,0 градуса,

і тим, що монокристал зазначеної кристалічної речовини Цефдиторен півоксилу має, по суті, такі кристалографічні властивості:

кристалографічна система: орторомбічна форма,

сталі решітки: $a = 14,026 \text{ \AA}$, $b = 18,438 \text{ \AA}$, $c = 11,815 \text{ \AA}$,
 $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$

просторова група: $P2_1 P2_1 P2_1$,

кількість молекул в елементі кристалічної решітки: 4,

ємність кристалічної решітки: $3055 \text{ \AA}^3$,

щільність: 1,22 г/см³ - середня,

величина R: 4 %.

3. Кристалічна речовина Цефдиторен півоксил за п. 1, що має чистоту 97,7 % чи більше щодо Цефдиторен півоксильового компонента.

4. Спосіб одержання кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму, за п. 1, при якому послідовно виконують такі етапи з першого по восьмий:

на першому етапі - розчинення аморфної речовини Цефдиторен півоксил у безводному першому органічному розчиннику, де Цефдиторен півоксил розчиняється значно краще, ніж у спирті, що має 1-5 атомів вуглецю, і який може змішуватись з зазначеним спиртом, щоб одержати розчин, який містить від 10 до 50 мг розчиненого Цефдиторен півоксилу на 1 мл одержаного розчину Цефдиторен півоксилу в першому органічному розчиннику,

на другому етапі - змішування одержаного розчину Цефдиторен півоксилу у першому органічному розчиннику з безводним спиртом, який має 1-5 атомів вуглецю, як другим органічним розчинником, у такому їх співвідношенні, яке потрібне для того, щоб зменшити концентрацію Цефдиторен півоксилу, розчиненого в одержаній суміші названого розчину Цефдиторен півоксилу з другим органічним розчинником, до величини 5-40 мг розчиненого Цефдиторен півоксилу на 1 мл зазначеної одержаної суміші,

на третьому етапі - концентрування одержаного на другому етапі розчину Цефдиторен півоксилу в суміші першого і другого органічних розчинників при температурі від -5°C до 15°C шляхом випарювання органічних розчинників з названого розчину за пониженого тиску, щоб одержати концентрований розчин, який містить від 50 мг/мл до 250 мг/мл

розчиненого Цефдиторен півоксилу,

на четвертому етапі - змішування одержаного на третьому етапі концентрованого розчину з додатковим об'ємом спирту з 1-5 атомами вуглецю, що використовується як другий органічний розчинник, у такому їх співвідношенні, яке потрібно для того, щоб зменшити концентрацію Цефдиторен півоксилу, розчиненого в одержаній суміші зазначеного концентрованого розчину та додаткового об'єму спирту, до величини 25-125 мг розчиненого Цефдиторен півоксилу на 1 мл зазначеної одержаної суміші,

на п'ятому етапі - концентрування одержаного розчину Цефдиторен півоксилу, розрідженого додатковим об'ємом спирту на четвертому етапі, при температурі від -5°C до 15°C шляхом випарювання розчинників з названого розчину за пониженого тиску, з одержанням концентрованого розчину, що містить від 50 мг/мл до 250 мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого у розчиннику, який повністю чи, по суті, повністю складається з зазначеного спирту,

на шостому етапі - змішування одержаного на п'ятому етапі концентрованого розчину з водою у об'ємі, що в 1-20 разів перевищує об'єм цього концентрованого розчину, при температурі від 0°C до 10°C , так щоб Цефдиторен півоксил почав випадати в осад у вигляді кристалів,

на сьомому етапі - перемішування одержаної на шостому етапі суміші зазначеного концентрованого розчину, води і кристалів, що випали в осад, при температурі від 0°C до 10°C впродовж часу, достатнього для здійснення повної кристалізації Цефдиторен півоксилу, і

на восьмому етапі - відділення та збирання кристалічного Цефдиторен півоксилу з решти розчину шляхом фільтрування або центрифугування з подальшим висушуванням одержаної кристалічної речовини Цефдиторен півоксил за пониженого тиску.

5. Спосіб за п. 4, де перший органічний розчинник, що застосовують на першому етапі, вибирають з-поміж етиленгліколю, пропіленгліколю, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, тетрагідрофурану, діоксану, ацетонітрилу, нижчого алкілового складного ефіру оцтової кислоти, зокрема, метилацетату, етилацетату і н-пропілацетату, метиленхлориду та хлороформу, а також сумішей двох чи більше таких розчинників, та спирт, як другий органічний розчинник, що застосовують на другому і четвертому етапах, вибирають з-поміж метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, ізобутанолу, втор-бутанолу, трет-бутанолу, н-амілового спирту, ізоамілового спирту, втор-амілового спирту та трет-амілового спирту, а також сумішей двох чи більше зазначених розчинників.

6. Спосіб за п. 4, де третій та п'ятий етапи концентрування розчину Цефдиторен півоксилу у розчиннику (розчинниках) здійснюють при температурі від 0°C до 10°C за пониженого тиску 10-50 Тор (вимірюється).

7. Спосіб за п. 4, у якому шостий етап змішування концентрованого розчину, одержаного на п'ятому етапі, з водою пропускають, а концентрований розчин, одержаний на п'ятому етапі, негайно починають перемішувати при температурі від 0°C до 10°C протягом часу, достатнього для здійснення повної кристалізації Цефдиторен півоксилу, і потім кристали відділяють та збирають шляхом фільтрування або центрифугування і висушують за пониженого тиску.

8. Спосіб одержання кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму, за п. 1, при якому послідовно здійснюють етапи з (а) до (з):

(а) втілення способу за п. 4, щоб одержати кристалічну речовину Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму,

(б) внесення одержаної у такий спосіб кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, як затравки, у розчин, що містить від 10 мг/мл до 50 мг/мл Цефдиторен півоксилу, який було приготовано шляхом розведення аморфної речовини Цефдиторен півоксил у безводному першому органічному розчиннику, як його визначено у п. 4,

(в) інкубування розчину Цефдиторен півоксилу в першому органічному розчиннику, який також містить затравку-кристал Цефдиторен півоксилу, додану на етапі (б), при температурі від 0°C до 50°C протягом періоду часу від 10 хвилин до 48 годин, більш прийнятно, при температурі від 0°C до 20°C протягом періоду часу від 20 годин до 40 годин, щоб кристалічна речовина Цефдиторен півоксил почала випадати в осад з названого розчину,

(г) концентрування розчину Цефдиторен півоксилу з затравкою, що його інкубували на етапі

(в), при температурі від -5°C до 15°C шляхом випарювання з нього першого органічного розчинника за пониженого тиску, щоб одержати концентрований розчин, який містить від 50 мг/мл до 250 мг/мл розчиненого Цефдиторен півоксилу та кристал-затравку Цефдиторен півоксилу, який залишився,

(д) змішування одержаного на етапі (г) концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу, що містить кристал-затравку, який залишився, з безводним спиртом, що має від 1 до 5 атомів вуглецю, як другим органічним розчинником, у такому їх співвідношенні, яке потрібно для зменшення концентрації розчиненого Цефдиторен півоксилу до величини 25-125 мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого в одержаній суміші названого концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу та спирту, яка ще містить кристал-затравку Цефдиторен півоксилу, що залишився,

(е) концентрування одержаної на етапі (д) суміші концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу та спирту при температурі від -5°C до 15°C шляхом випарювання з неї першого органічного розчинника та спирту за пониженого тиску з одержанням концентрованого розчину, що містить розведений Цефдиторен півоксил в концентрації 50-250 мг/мл і кристал-затравку Цефдиторен півоксилу, що залишився,

(є) змішування одержаного на етапі (е) концентрованого розчину, що містить розчинений Цефдиторен півоксил і кристал-затравку, з водою, об'єм якої в 1-20 разів перевищує об'єм названого концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу, при температурі від 0°C до 10°C , щоб кристалічна речовина Цефдиторен півоксил почала випадати в осад з одержаної суміші названого концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу і води,

(ж) перемішування одержаної на етапі (є) водної суміші розчину, що містить розчинений Цефдиторен півоксил, воду та кристалічну речовину Цефдиторен півоксил в осаді, при температурі від 0°C до 10°C , протягом періоду часу від 20 годин до 40 годин, щоб здійснити повну кристалізацію Цефдиторен півоксилу, і

(з) відділення та збирання одержаних на етапі (ж) кристалів з решти розчину з подальшим висушуванням зібраних кристалів за пониженого тиску.

9. Спосіб за п. 8, у якому розчин Цефдиторен півоксилу в безводному першому органічному розчиннику, у який додають затравку - кристал Цефдиторен півоксилу, на етапі (б), є таким розчином, що його приготовано шляхом розчинення аморфної речовини Цефдиторен півоксил в органічному розчиннику, який вибирають з-поміж етиленгліколю, пропіленгліколю, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, тетрагідрофурану, діоксану, ацетонітрилу, нижчого алкілового складного ефіру оцтової кислоти, зокрема, метилацетату, етилацетату і н-пропілацетату, метиленхлориду та хлороформу, а також сумішей двох чи більше таких розчинників, та спирт, що застосовують на етапі (д), вибирають з-поміж метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, ізобутанолу, втор-бутанолу, трет-бутанолу, н-амілового спирту, ізоамілового спирту, втор-амілового спирту та трет-амілового спирту, а також сумішей двох чи більше зазначених розчинників.

10. Спосіб за п. 8, у якому етап (в) інкубування розчину Цефдиторен півоксилу, що містить кристал-затравку, і етапи (г) та (е) концентрування розчину Цефдиторен півоксилу проводять при температурі, що не перевищує 10°C .

11. Спосіб одержання кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму, за п. 1, при якому послідовно виконують етапи з (i) до (iv):

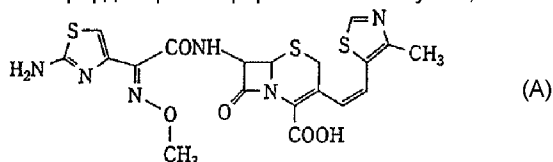
(i) етап здійснення способу за п. 4, щоб одержати кристалічну речовину Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму,

(ii) етап внесення кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, яку одержано на етапі (i), як затравки, у розчин Цефдиторен півоксилу, що його приготовано шляхом розведення аморфної речовини Цефдиторен півоксил до концентрації 10-50 мг/мл в безводному органічному розчиннику, який вибирають з-поміж етиленгліколю, пропіленгліколю, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, тетрагідрофурану, діоксану, ацетонітрилу, нижчого алкілового складного ефіру оцтової кислоти, зокрема, метилацетату, етилацетату і н-пропілацетату, метиленхлориду та хлороформу, а також сумішей двох чи більше таких розчинників, а також метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, ізобутанолу, втор-бутанолу, трет-бутанолу, н-амілового спирту, ізоамілового спирту, втор-амілового спирту та трет-амілового спирту, а також сумішей двох чи більше зазначених розчинників.

- (iii) етап перемішування одержаної на етапі (ii) суміші розчину Цефдиторен півоксиу в органічному розчиннику з затравкою - кристалом Цефдиторен півоксиу, при температурі, що не перевищує 10°C протягом періоду часу, достатнього для здійснення кристалізації Цефдиторен півоксиу у розчині, та
- (iv) відділення та збирання кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що випала в осад, з решти розчину шляхом фільтрування або центрифугування, з подальшим висушуванням зібраних кристалів Цефдиторен півоксиу за пониженого тиску.

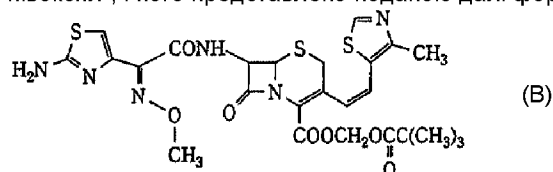
Цей винахід стосується нової кристалічної речовини Цефдиторен півоксилу і також нових способів одержання нової кристалічної речовини Цефдиторен півоксилу. Цефдиторен півоксил є проліками, що можуть вводитись перорально, які належать до антибактеріально активних антибіотиків цефалоспоринового типу, і сполуку часто називають 7-[(Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-метоксііміноацетамідо]-3-[(Z)-2-(4-метилтіазол-5-іл)етеніл]-3-цефем-4-карбонової кислоти півалоїлоксиметилієвим складним ефіром.

Цефдиторен є цефемовою сполукою, яка описується поданою нижче формулою (A):



і називається (+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-метоксііміноацетамідо]-3-[(Z)-2-(4-метилтіазол-5-іл)етеніл]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновою кислотою. Ця цефемова сполука, що має родову назву "Цефдиторен" також визначається як 7-[2-метоксііміно-2-(2-амінотіазол-4-іл)ацетамідо]-3-[2-(4-метилтіазол-5-іл)вініл]-3-цефем-4-карбонова кислота (син-ізомер, цис-ізомер) у патенті Японії №1698887 (Японська патентна публікація "Kokoku" №Hei-3-64503, опубліковано 7 жовтня 1991), патенті США №4,839,350 та Європейському патенті №0175610.

Півалоїлоксиметилієвий складний ефір Цефдиторену, де 4-карбоксильну групу естерифіковано півалоїлоксиметилієвою групою з метою покращання всмоктуваності цієї цефемової сполуки у шлунково-кишковому тракті після перорального її введення, є проліками, що відомі під родовою назвою "Цефдиторен півоксил", і його представлено поданою далі формулою (B):



а хімічною назвою сполуки є "(-)-(6R/7R)-7-[(Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-метоксііміноацетамідо]-3-[(Z)-2-(4-метилтіазол-5-іл)етеніл]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонової кислоти 2,2-диметилпропіоніл-оксиметилієвий складний ефір". Цефдиторен півоксил, як відомо, є біло-жовтою порошкоподібною речовиною з точкою плавлення 127 - 129°C (див. "Merck Index", 12-те видання, стор. 317).

Цефдиторен має низьку токсичність щодо ссавців, однак виявляє дуже широкий спектр антибактеріальної дії проти грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Цефдиторен півоксил, сам собою, не має антибактеріальної активності, однак він корисний як проліки, що можуть вводитись перорально, і може перетворюватись на активний проти бактерій Цефдиторен у шлунково-кишковому тракті ссавців при відщепленні від нього півалоїлоксиметилієвої групи, що утворює складний ефір. Цефдиторен і Цефдиторен півоксил відомі як відмінні терапевтичні засоби, які широко використовуються для терапевтичного і превентивного лікування бактеріальних інфекцій, що викликаються різноманітними грам-позитивними та грам-негативними бактеріями.

Зазначені продукти Цефдиторен півоксилу, що зараз виробляються і є комерційно доступними, як правило і виключно мають форму аморфної і порошкоподібної речовини. Таку аморфну речовину Цефдиторен півоксил як правило готують у спосіб, де реакційний розчин, що містить синтезований Цефдиторен півоксил, змішують з ізопропіловим ефіром, щоб осадити аморфний порошок Цефдиторен півоксилу, і цей аморфний порошок Цефдиторен півоксилу розчиняють у метанолі, і де в одержаний розчин Цефдиторен півоксилу в метанолі додають водний ізопропанол, щоб осадити аморфний порошок Цефдиторен півоксилу, і потім цей аморфний порошок виділяють (див., наприклад, Приклад 2 у патенті США №4,839,350 та Європейський патент №0175610).

Таким чином, наскільки нам відомо, кристалічна речовина чи форма Цефдиторен півоксилу досі не була ані відомою, ані одержаною. Як зазначалось вище, відома аморфна речовина Цефдиторен півоксил широко застосовувалась як відмінний антибіотик, однак не була задовільними ліками, оскільки не була достатньою мірою стабільною при зберіганні за підвищених температур і умов підвищеної вологості. Окрім того, при проведенні аналізу за допомогою рідинної хроматографії на силікагелевій колонці з оберненою фазою з детектуванням поглинання ультрафіолетових променів було виявлено, що комерційно доступна зараз аморфна речовина Цефдиторен півоксил часто має чистоту 94% - 95,5% щодо Цефдиторен півоксилієвого компоненту.

Відповідно, існує незадовільнена ще потреба у новому продукті Цефдиторен півоксил, який був би більш чистим і більш стабільним, ніж відома аморфна речовина Цефдиторен півоксил. Також є потреба у новому процесі, що дав би змогу продукувати високочистий продукт Цефдиторен півоксил ефективно і в промисловому масштабі.

Ми, автори цього винаходу, провели широкі дослідження, щоб вирішити зазначені вище проблеми, і потім ми зробили таке припущення: у разі, якщо б вдалося одержати Цефдиторен півоксил у кристалічній формі, він був би значно більш чистим і стабільним продуктом.

Таким чином, автори даного винаходу здійснили подальші дослідження, прагнучи одержати кристалічну форму Цефдиторен півоксилу. Як результат зазначених подальших досліджень, нам вдалося виявити таке: коли аморфну речовину Цефдиторен півоксил один раз розчиняють у безводному першому органічному розчиннику, який може добре розчинити в собі аморфний Цефдиторен півоксил, і одержаний розчин Цефдиторен півоксилу в названому першому органічному розчиннику концентрують до зменшеного об'єму розчину при температурі, що не перевищує 15°C, шляхом випарювання першого органічного розчинника за пониженого тиску, та потім до одержаного концентрованого розчину додають об'єм безводного спирту, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, як другий органічний розчинник, що може змішуватись з названим першим органічним розчинником, і після цього кілька разів повторюють концентрування розчину і

змішування концентрованого розчину з додатковими кількостями спирту з 1 - 5 атомами вуглецю при температурі, що не перевищує 15°C, у такий особливий спосіб, що його буде докладно описано нижче, готують концентрований розчин, який містить 50 - 250мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого, по суті, лише в другому органічному розчиннику, тобто спирті, і коли одержаний концентрований розчин, що містить від 50 до 250мг/мл Цефдиторен півоксилу у спирті далі змішують з об'ємом води при температурі, що не перевищує 10°C, Цефдиторен півоксил починає випадати у формі кристалічних частинок у зазначеному концентрованому розчині, і повної кристалізації Цефдиторен півоксилу досягають шляхом перемішування водної суміші решти розчину з кристалічними частинками, що випали в осад, при температурі 10°C чи менше, та кристалічну речовину Цефдиторен півоксилу відділяють і одержують з розчину, що залишився (рідка фаза), шляхом фільтрування або центрифугування.

Таким чином, автори цього винаходу досягли успіху в одержанні такої кристалічної речовини Цефдиторен півоксилу, що має високу чистоту 97% - 98% щодо Цефдиторен півоксильового компоненту і може виявляти значно більшу стабільність при зберіганні за підвищених температур порівняно з відомою аморфною речовиною Цефдиторен півоксил.

Цю кристалічну речовину Цефдиторен півоксил одержано тут в орторомбічній формі, як це вимірювалось за допомогою рентгенівського порошкового дифрактометра і рентгенівського монокристалічного дифрактометра, і названа кристалічна речовина Цефдиторен півоксил складається з монокристалів із щільністю від 1,21 до 1,23г/см³. Зазначена кристалічна речовина Цефдиторен півоксил має точку плавлення 206,2°C - 215,7°C з розкладанням, це визначали за піком термопоглинання на кривій теплового потоку, яку одержували при випробуванні кристалічної речовини за допомогою диференційного сканувального калориметра. Вважається, що названа кристалічна речовина Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму і зазначені вище фізико-хімічні властивості, є новою речовиною, оскільки досі не було відомо жодного продукту чи речовини Цефдиторен півоксилу, що мали б названі вище конкретні фізико - хімічні властивості.

Крім того, автори цього винаходу виявили те, що нова кристалічна речовина Цефдиторен півоксил, яку вдалося одержати, відчувається язиком як речовина без смаку, на протилежність відомій аморфній речовині Цефдиторен півоксил, яка відчувається язиком при пероральному введенні як речовина з дуже неприємним гірким смаком (див. міжнародну публікацію опису №WO 97/13516 заявки РСТ №PCT/JP 96/02967).

Цей винахід було здійснено на основі названих вище дослідів авторів даного винаходу.

Отже, як перший аспект винаходу, пропонується нова речовина - кристалічна речовина Цефдиторен півоксил, а саме: 7-[(Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-метоксііміноацетамідо]-3-[(Z)-2-(4-метилтіазол-5-іл)етеніл] - 3-цефем-4-карбонової кислоти півалоїлоксиметил складний ефір, яка відрізняється тим, що зазначена кристалічна речовина Цефдиторен півоксил має орторомбічну форму і має точку плавлення з розкладанням при температурі в діапазоні від 206,2°C to 215,7°C, як визначено за піком термопоглинання на кривій теплового потоку, яку одержували при випробуванні кристалічної речовини за допомогою диференційного сканувального калориметра, що монокристал цієї кристалічної речовини має щільність 1,21 - 1,23г/см³ і містить 4 молекули Цефдиторен півоксилу в елементі кристалічної решітки монокристалу, і тим, що названа кристалічна речовина має чистоту 97% - 98% щодо Цефдиторен півоксильового компоненту, як це визначають за допомогою рідинної хроматографії із застосуванням силікагелевої колонки з оберненою фазою і детектування поглинання ультрафіолетових променів, та тим, що зазначена кристалічна речовина має більш високу термостабільність, ніж відома аморфна речовина Цефдиторен півоксил.

Більш прийнятним є те, щоб кристалічна речовина Цефдиторен півоксил мала чистоту 97,7% чи більше щодо Цефдиторен півоксильового компоненту.

Кілька зразків нової кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що її запропоновано згідно з першим аспектом цього винаходу, відібрали й проаналізували на рентгенівському порошковому дифрактометрі та виявили, що випробувана кристалічна речовина Цефдиторен півоксил виявляла дифракційні піки при таких кутах дифракції:

приблизно 9,7 градусів, приблизно 10,8 градусів,
приблизно 11,4 градусів, приблизно 12,1 градусів,
приблизно 13,6 градусів, приблизно 15,6 градусів,
приблизно 16,2 градусів, приблизно 17,4 градусів,
приблизно 19,0 градусів, приблизно 19,5 градусів,
приблизно 20,1 градусів, приблизно 20,8 градусів,
приблизно 21,5 градусів, приблизно 25,2 градусів,
приблизно 29,9 градусів і приблизно 33,0 градусів.

Слід додати, що відома аморфна речовина Цефдиторен півоксил не виявляє жодного піку дифракції при тестуванні за допомогою рентгенівського порошкового дифрактометра, як описувалось вище.

Далі, як зразок кристалічного продукту Цефдиторен півоксилу, який приготували у Прикладі 1 далі, взяли монокристал і проаналізували його за допомогою рентгенівського монокристалічного дифрактометра (Модель, AFC-5R, вироб Rigaku-Devaki Company, Ltd., Японія). В результаті було виявлено, що випробуваний монокристал Цефдиторен півоксилу має, по суті, кристалографічні властивості, що їх подано нижче в Таблиці 1.

Таблиця 1

Кристалографічні дані монокристалу Цефдиторен півокси́лу

Кристалографічна система:	Орторомбічна форма
Сталі решітки:	$a = 14,026 \text{ \AA}$, $b = 18,438 \text{ \AA}$, $c = 11,815 \text{ \AA}$
	$\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$,
Просторова група:	$P2_1$ $P2_1$ $P2_1$,
Кількість молекул в елементі кристалічної решітки:	4
Ємність кристалічної решітки:	$3055 \text{ \AA}^3$
Щільність:	$1,22 \text{ г/см}^3$ середня,
Величина R:	4%

Наведені вище кристалографічні дані монокристалу Цефдиторен півокси́лу показують, що одна молекула Цефдиторен півокси́лу, присутня в одному елементі кристалічної решітки кристалу має конформацію, що її зображено на фігурі 1 у супутніх кресленнях. З поданих вище даних також видно, що стереохімія оксидної складової та стереохімія у 3-положенні сполуки Цефдиторен півоксил, що має кристалічну форму, очевидно, має Z-конфігурацію, і, таким чином, має син-конфігурацію, відповідно, і це показує, що кристалічна речовина Цефдиторен півоксил, яку одержали відповідно до цього винаходу, є кристалічним 7-[(Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-метоксіміноацетамідо]-3-[(Z)-2-(4-метилтіазол-5-іл)етеніл]-3-цефем-4-карбонільної кислоти півалоїлоксиметиловим складним ефіром.

Як описано вище, нова кристалічна речовина Цефдиторен півоксил відповідно до цього винаходу, має покращену стабільність при зберіганні порівняно з відомою аморфною формою Цефдиторен півокси́лу.

Щоб протестувати термостабільність при зберіганні нової кристалічної речовини Цефдиторен півоксил відповідно до цього винаходу порівняно з відомою аморфною формою Цефдиторен півокси́лу, використовували зразок кристалічного Цефдиторен півокси́лу, який було одержано у наведеному нижче Прикладі 1, а також зразок аморфного Цефдиторен півокси́лу, який одержали, змішуючи розчин аморфного Цефдиторен півокси́лу в метанолі з водним ізопропанолом, щоб осадити аморфний порошок цієї сполуки, і відділяючи та висушуючи цей порошок за пониженого тиску. Ці зразки окремо один від одного поклали в запечатані сухі контейнери, де зберігали впродовж 1 місяця, 2 місяців та 4 місяців при 60°C та 40°C , відповідно. По закінченні названих термінів зберігання зразки аналізували у спосіб рідинної хроматографії, і залишкову кількість Цефдиторен півокси́лу (у відсотках) у зразках, що зберігались, визначали за площею під пиком поглинання на одержаних хроматограмах. Припускалось, що первісний вміст Цефдиторен півокси́лу у випробуваних зразках становила 100% на момент початку зберігання.

Отримані результати випробувань подано в узагальненому вигляді нижче в Таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Випробуваний зразок	Залишкова кількість (%) Цефдиторен півокси́лу після зберігання при 60°C		
	Первісний вміст (на день 0)	Після 1 місяця	Після 2 місяців
Кристалічна речовина	100%	99%	99%
Аморфна речовина	100%	93%	88%

Таблиця 3

Випробуваний зразок	Залишкова кількість (%) Цефдиторен півокси́лу після зберігання при 40°C			
	Первісний вміст (на день 0)	Після 1 місяця	Після 2 місяців	Після 4 місяців
Кристалічна	100%	100%	100%	99%

речовина Аморфна речовина	100%	99%	99%	96%
---------------------------------	------	-----	-----	-----

З результатів, наведених у Таблицях 2 і 3 вище, видно, що кристалічна речовина Цефдиторен півоксил відповідно до цього винаходу здатна мати залишкову кількість Цефдиторен півоксилу на рівні 99% навіть після 4-місячного зберігання при 40°C і також після 2-місячного зберігання за підвищеної температури аж до 60°C, а це свідчить про те, що залишкова кількість Цефдиторен півоксил не зменшується значною мірою впродовж тривалого часу зберігання кристалічного Цефдиторен півоксилу за нормальних умов при температурі докільня, і про те, що кристалічний Цефдиторен півоксил відповідно до цього винаходу має кращу термостабільність, ніж відомий аморфний Цефдиторен півоксил.

Далі буде описано спосіб одержання кристалічної речовини Цефдиторен півоксил відповідно до цього винаходу.

Коротко кажучи, кристалічну речовину Цефдиторен півоксил можна одержати у спосіб, який відрізняється тим, що він включає етап розчинення аморфної речовини Цефдиторен півоксил у безводному першому органічному розчиннику, здатному розчинити в собі Цефдиторен півоксил краще, ніж спирт з 1 - 5 атомами вуглецю, та етап подальшої заміни компонента першого органічного розчинника в одержаному розчині етапами певними пропорціями безводного спирту, що має 1 - 5 атомів вуглецю, як другим органічним розчинником, у такий спосіб, що у первісно приготований розчин Цефдиторен півоксил у першому органічному розчиннику доливають певну кількість безводного спирту (другий органічний розчинник), одержану суміш концентрують до зменшеного об'єму шляхом випарювання з неї першого та другого органічних розчинників за пониженого тиску, таким чином, утворюється концентрований розчин Цефдиторен півоксилу в суміші розчинників, що містить меншу пропорцію першого органічного розчинника та більшу пропорцію спирту (другого органічного розчинника), у цей концентрований розчин знову доливають додаткову кількість спирту і потім знову концентрують шляхом випарювання першого та другого органічних розчинників, повторюючи кілька разів доливання у концентрований розчин додаткових кількостей спирту і концентрування розчину, розрідженого доданим спиртом, так що утворюється розчин, який містить у концентрації 50 - 250мг/мл Цефдиторен півоксил, розчинений у розчиннику, який складається виключно або по суті виключно з названого спирту, і цей спосіб ще відрізняється тим, що включає додатковий етап змішування останнього розчину Цефдиторен півоксилу у єдиному спиртовому розчиннику, що так утворився, з певною кількістю води при температурі, яка не перевищує 10°C, так що починають випадати в осад у названому розчині тверді частинки Цефдиторен півоксилу, і додатковий етап інкубування при перемішуванні розчину, що містить тверді частинки, які повипадали в осад, при температурі від 0°C до 10°C впродовж періоду часу від 10 хвилин до 48 годин, так що всі тверді частинки осаду повністю кристалізуються у кристалічну форму Цефдиторен півоксилу.

Більш конкретно, як другий аспект цього винаходу пропонується спосіб приготування кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму, який полягає у послідовному виконанні таких етапів з першого по восьмий:

на першому етапі - розчинення аморфної речовини Цефдиторен півоксил у безводному першому органічному розчиннику, де Цефдиторен півоксил розчиняється значно краще, ніж у спирті, що має 1 - 5 атомів вуглецю, і який може змішуватись з спиртом, що має 1 - 5 атомів вуглецю, щоб одержати розчин, який містить від 10 до 50мг розчиненого Цефдиторен півоксилу на 1мл одержаного розчину Цефдиторен півоксилу в першому органічному розчиннику,

на другому етапі - змішування одержаного розчину Цефдиторен півоксилу у першому органічному розчиннику з безводним спиртом, який має 1 - 5 атомів вуглецю, як другим органічним розчинником, у такому їх співвідношенні, яке потрібне для того, щоб зменшити концентрацію Цефдиторен півоксилу, розчиненого в одержаній суміші названого розчину Цефдиторен півоксилу з другим органічним розчинником, до величини 5 - 40мг розчиненого Цефдиторен півоксилу на 1мл зазначеної одержаної суміші,

на третьому етапі - концентрування одержаного на другому етапі розчину Цефдиторен півоксилу в суміші першого і другого органічних розчинників при температурі від -5°C до 15°C шляхом випарювання органічних розчинників з названого розчину за пониженого тиску, щоб одержати концентрований розчин, який містить від 50мг/мл до 250мг/мл розчиненого Цефдиторен півоксилу,

на четвертому етапі - змішування одержаного на третьому етапі концентрованого розчину з додатковим об'ємом спирту з 1 - 5 атомами вуглецю, що використовується як другий органічний розчинник, у такому їх співвідношенні, яке потрібно для того, щоб зменшити концентрацію Цефдиторен півоксилу, розчиненого в одержаній суміші зазначеного концентрованого розчину та додаткового об'єму спирту, до величини 25 - 125мг розчиненого Цефдиторен півоксилу на 1мл зазначеної одержаної суміші,

на п'ятому етапі - концентрування одержаного розчину Цефдиторен півоксилу, розрідженого додатковим об'ємом спирту на четвертому етапі, при температурі від -5°C до 15°C шляхом випарювання розчинників з названого розчину за пониженого тиску, з одержанням концентрованого розчину, що містить від 50мг/мл до 250мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого у розчиннику, який повністю чи, по суті, повністю складається з зазначеного спирту,

на шостому етапі - поступове змішування одержаного на п'ятому етапі концентрованого розчину з водою у об'ємі, що в 1 - 20 разів перевищує об'єм цього концентрованого розчину, при температурі від 0°C до 10°C, так щоб Цефдиторен півоксил почав випадати в осад у вигляді кристалів,

на сьомому етапі - перемішування одержаної на шостому етапі суміші зазначеного концентрованого розчину, води і кристалів, що випали в осад, при температурі від 0°C до 10°C впродовж часу, достатнього для здійснення повної кристалізації Цефдиторен півоксилу, і

на восьмому етапі - відділення та збирання кристалічного Цефдиторен півоксилу з решти розчину шляхом фільтрування або центрифугування з подальшим висушуванням одержаної кристалічної речовини Цефдиторен півоксил за пониженого тиску.

У способі згідно з другим аспектом цього винаходу перший органічний розчинник на першому етапі,

більш прийнятно, вибирають з-поміж етиленгліколю, пропіленгліколю, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, тетрагідрофурану, діоксану, ацетонітрилу, нижчого алкілового складного ефіру оцтової кислоти, зокрема, метилацетату, етилацетату і н-пропілацетату, метилєнхлориду та хлороформу, а також сумішей двох чи більш таких розчинників, та спирт, як другий органічний розчинник, що застосовується на другому і четвертому етапах, більш прийнятно, вибирають з-поміж метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, ізобутанолу, втор-бутанолу, трет-бутанолу, н-амілового спирту, ізоамілового спирту, втор-амілового спирту та трет-амілового спирту, а також сумішей двох чи більше зазначених розчинників.

У способі згідно з другим аспектом цього винаходу, більш прийнятно, третій та п'ятий етапи концентрування розчину Цефдиторен півоксилу в розчиннику (розчинниках) здійснюють при температурі від 0°C до 10°C за пониженого тиску, що становить 10 - 50 тор (вимірюється).

У цьому способі шостий етап, що полягає у змішуванні концентрованого розчину, одержаного на п'ятому етапі, з водою, можна пропустити, але тоді одержаний на п'ятому етапі концентрований розчин слід негайно почати перемішувати при температурі від 0°C до 10°C протягом періоду часу, достатнього для завершення повної кристалізації Цефдиторен півоксилу, після чого одержані кристали відділяють та збирають шляхом фільтрування або центрифугування і потім висушують за пониженого тиску.

На сьомому етапі способу відповідно до цього винаходу приготувану на шостому етапі суміш концентрованого розчину розчиненого Цефдиторен півоксилу, води та кристалів Цефдиторен півоксилу, що випали в осад, перемішують при температурі від 0°C до 10°C впродовж часу, достатнього для здійснення повної кристалізації Цефдиторен півоксилу. Перемішування може здійснюватись за допомогою механічної мішалки чи опромінення ультразвуком. Термін "здійснення повної кристалізації Цефдиторен півоксилу" означає, що аморфні тверді частинки Цефдиторен півоксил, які, можливо, випали в осад (якщо такі є), можуть перетворюватись на кристалічну форму при перемішуванні зазначеної суміші, так щоб запобігти забрудненню кінцевого продукту - кристалічного Цефдиторен півоксилу - слідовою кількістю аморфного Цефдиторен півоксилу, а також те, що розчинений Цефдиторен півоксил, присутній в розчині, повною мірою чи максимальною мірою, як це можливо, випадає в осад.

Після того, як кристалічну речовину Цефдиторен півоксил успішно одержано у спосіб відповідно до другого аспекту цього винаходу, кристалічну речовину Цефдиторен півоксил можна одержати у інший спосіб, де отриману кристалічну речовину Цефдиторен півоксил використовують як затравку, і який включає деякі етапи способу відповідно до другого аспекту цього винаходу.

Отже, як третій аспект цього винаходу, пропонується спосіб одержання кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму, який полягає в послідовному здійсненні таких етапів з (а) до (з):

(а) втілення способу відповідно до другого аспекту цього винаходу, як його описано вище, щоб одержати кристалічну речовину Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму,

(б) приміщення одержаної у такий спосіб кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, як затравки, у розчин, що містить від 10мг/мл до 50мг/мл Цефдиторен півоксилу, який було приготовано шляхом розведення аморфної речовини Цефдиторен півоксил у безводному першому органічному розчиннику, як його визначено вище,

(в) інкубування розчину Цефдиторен півоксилу в першому органічному розчиннику, який також містить затравку - кристал Цефдиторен півоксилу -, додану на етапі (б) , при температурі від 0°C до 50°C протягом періоду часу від 10 хвилин до 48 годин, більш прийнятне, при температурі від 0°C до 20°C протягом періоду часу від 20 годин до 40 годин, щоб кристалічна речовина Цефдиторен півоксил почала випадати в осад з названого розчину,

(г) концентрування розчину Цефдиторен півоксилу з затравкою, що його інкубували на етапі (в) вище, при температурі від -5°C до 15°C шляхом випарювання з нього першого органічного розчинника за пониженого тиску, щоб одержати концентрований розчин, який містить від 50мг/мл до 250мг/мл розчиненого Цефдиторен півоксилу та кристал-затравку Цефдиторен півоксилу, який залишився там,

(д) змішування одержаного на етапі (г) концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу, що містить кристал-затравку, який залишився там, з безводним спиртом, що має від 1 до 5 атомів вуглецю, як другим органічним розчинником, у такому їх співвідношенні, яке потрібно для зменшення концентрації розчиненого Цефдиторен півоксилу до величини 25 - 125мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого в одержаній суміші названого концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу та спирту, яка ще містить кристал-затравку Цефдиторен півоксилу, що залишився там,

(е) концентрування одержаної на етапі (д) суміші концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу та спирту при температурі від -5°C до 15°C шляхом випарювання з неї першого органічного розчинника та спирту за пониженого тиску з одержанням концентрованого розчину, що містить розведений Цефдиторен півоксил в концентрації 50 - 250мг/мл і кристал-затравку Цефдиторен півоксилу, що залишився там,

(є) змішування одержаного на етапі (е) концентрованого розчину, що містить розчинений Цефдиторен півоксил і кристал-затравку, з водою, об'єм якої в 1 - 20 разів перевищує об'єм названого концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу, при температурі від 0°C до 10°C, щоб кристалічна речовина Цефдиторен півоксил почала випадати в осад з одержаної суміші названого концентрованого розчину Цефдиторен півоксилу і води,

(ж) перемішування одержаної на етапі (є) водної суміші розчину, що містить розчинений Цефдиторен півоксил, воду та кристалічну речовину Цефдиторен півоксил в осаді, при температурі від 0°C to 10°C, протягом періоду часу від 20 годин до 40 годин, щоб здійснити повну кристалізацію Цефдиторен півоксилу, і

(з) відділення та збирання одержаних на етапі (ж) кристалів з решти розчину з подальшим висушуванням зібраних кристалів за пониженого тиску.

У способі згідно з третім аспектом цього винаходу, більш прийнятно, розчин Цефдиторен півоксилу в безводному першому органічному розчиннику, у який додають затравку - кристал Цефдиторен півоксилу, - на етапі (б), є таким розчином, що його приготовано шляхом розчинення аморфної речовини Цефдиторен півоксил в органічному розчиннику, який вибирають з-поміж етиленгліколю, пропіленгліколю, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, тетрагідрофурану, діоксану, ацетонітрилу, нижчого алкілового

складного ефіру оцтової кислоти, зокрема, метилацетату, етилацетату і н-пропілацетату, метиленхлориду та хлороформу, а також сумішей двох чи більше таких розчинників, та спирт, що застосовується на етапі (д), вибирають з-поміж метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, ізобутанолу, втор-бутанолу, трет-бутанолу, н-амілового спирту, ізоамілового спирту, втор-амілового спирту та трет-амілового спирту, а також сумішей двох чи більше зазначених розчинників.

У цьому способі, також, більш прийнятно, етап (в) інкубування розчину Цефдиторен півоксилу, що містить кристал-затравку, і етапи (г) та (е) концентрування розчину Цефдиторен півоксилу проводять при температурі, що не перевищує 10°C.

Кристалічну речовину Цефдиторен півоксил згідно з першим аспектом цього винаходу можна також одержати у інший спосіб, який включає значно менше етапів порівняно з способами відповідно до другого та третього аспектів даного винаходу, із застосуванням затравки - кристалічного Цефдиторен півоксилу, який одержано раніше.

Як четвертий аспект цього винаходу пропонується спосіб одержання кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму, який включає послідовне виконання таких етапів з (i) до (iv) :

(i) етап здійснення способу першого аспекту винаходу, щоб одержати кристалічну речовину Цефдиторен півоксил, що має орторомбічну форму,

(ii) етап приміщення кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, яку одержано на етапі (i), як затравки, у розчин Цефдиторен півоксилу, що його приготовано шляхом розведення аморфної речовини Цефдиторен півоксил до концентрації 10 - 50мг/мл в безводному органічному розчиннику, який вибирають з-поміж етиленгліколю, пропіленгліколю, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, тетрагідрофурану, діоксану, ацетонітрилу, нижчого алкілового складного ефіру оцтової кислоти, зокрема, метилацетату, етилацетату і н-пропілацетату, метиленхлориду та хлороформу, а також сумішей двох чи більше таких розчинників, а також метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, н-бутанолу, ізобутанолу, втор-бутанолу, трет-бутанолу, н-амілового спирту, ізоамілового спирту, втор-амілового спирту та трет-амілового спирту, а також сумішей двох чи більше зазначених розчинників.

(iii) етап перемішування одержаної на етапі (ii) суміші розчину Цефдиторен півоксилу в органічному розчиннику з затравкою - кристалом Цефдиторен півоксилу -, при температурі, що не перевищує 50°C протягом періоду часу, достатнього для здійснення кристалізації Цефдиторен півоксилу у розчині, та

(iv) відділення та збирання кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що випала в осад, з решти розчину шляхом фільтрування або центрифугування, з подальшим висушуванням зібраних кристалів Цефдиторен півоксилу за пониженого тиску.

СТИСЛИЙ ОПИС СУПРОВІДНИХ КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1 зображує таку конформацію молекули або просторову структуру кристалічного Цефдиторен півоксилу відповідно до цього винаходу, як її визначено при аналізі кристалічної структури монокристалу за допомогою рентгенівського монокристалічного дифрактометра.

На Фігурі 2 показано зразок даних рентгенівської порошкової дифракції для кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, яку одержано в наведеному нижче Прикладі 1 згідно з цим винаходом.

На Фігурі 3 зображено криву теплового потоку як функцію температури (°C), яку одержали при аналізуванні кристалічної речовини Цефдиторен півоксил з Прикладу 1 за допомогою диференційного сканувального калориметра.

На Фігурі 4 показано зразок даних рентгенівської порошкової дифракції для кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, яку одержано в Прикладі 4 згідно з цим винаходом.

На Фігурі 5 зображено криву теплового потоку як функцію температури (°C), яку одержали при аналізуванні кристалічної речовини Цефдиторен півоксил з Прикладу 4 за допомогою диференційного сканувального калориметра.

На Фігурі 6 показано зразок даних рентгенівської порошкової дифракції для кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, яку одержано в Прикладі 6 згідно з цим винаходом.

На Фігурі 7 зображено криву теплового потоку як функцію температури (°C), яку одержали при аналізуванні кристалічної речовини Цефдиторен півоксил з Прикладу 6 за допомогою диференційного сканувального калориметра.

На Фігурі 8 показано зразок даних рентгенівської порошкової дифракції для кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, яку одержано в Прикладі 1 згідно з цим винаходом.

На Фігурі 9 зображено криву теплового потоку як функцію температури (°C), яку одержали при випробуванні кристалічної речовини Цефдиторен півоксил з Прикладу 7.

На Фігурі 10 показано зразок даних рентгенівської порошкової дифракції для кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, яку одержано в наведеному далі Прикладі 8 згідно з цим винаходом.

На Фігурі 11 зображено криву теплового потоку як функцію температури (°C), яку одержали при аналізуванні кристалічної речовини Цефдиторен півоксил з Прикладу 8 за допомогою диференційного сканувального калориметра.

На Фігурі 12 показано зразок даних рентгенівської порошкової дифракції для кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, яку одержано в Прикладі 9 згідно з цим винаходом.

На Фігурі 13 зображено криву теплового потоку як функцію температури (°C), яку одержали при аналізуванні кристалічної речовини Цефдиторен півоксил з Прикладу 9 за допомогою диференційного сканувального калориметра.

БІЛЬШ ПРИЙНЯТНИЙ СПОСІБ ВТІЛЕННЯ ЦЬОГО ВИНАХОДУ

Одержання кристалічного Цефдиторен півоксилу у способи відповідно до цього винаходу буде тепер проілюстровано із посиланням на наведені далі Приклади з 1 по 9, якими цей винахід не обмежується. Приклади 1 - 3 є ілюстративними прикладами здійснення способу згідно з другим аспектом даного винаходу. Приклад 4 ілюструє втілення способу відповідно до третього аспекту цього винаходу. Приклади 5 - 9 є ілюстративними прикладами здійснення способу згідно з четвертим аспектом цього винаходу.

Приклад 1

Аморфну речовину (10г) Цефдиторен півоксил, а саме 7-[(Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-

метоксііміноацетамідо]-3-[(Z)-2-(4-метилтіазол-5-іл)-етеніл]-3-цефем-4-карбонової кислоти півалоїлоксиметилний складний ефір, розчинили в етилацетаті (400мл) при кімнатній температурі (при 10°C). Потім, одержаний розчин, що містить розчинений Цефдиторен півоксил у концентрації 25мг/мл етилацетату, змішали з безводним етанолом (60мл) при температурі від 5°C чи нижче, одержавши розчин, що містить 217мг/мл Цефдиторен півоксилу у суміші етилацетату та етанолу (разом 460мл). Цей розчин концентрували до об'єму 80мл шляхом випарювання етилацетату і етанолу за пониженого тиску 20 Тор (у вимірювальному пристрої), тримаючи температуру цього розчину нижчою від 10°C.

Одержаний таким чином концентрований розчин мав концентрацію 125мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого у суміші з більшою частиною етанолу та меншою частиною етилацетату. Цей концентрований розчин змішали з додатковою кількістю безводного етанолу (80мл) при температурі нижче 10°C і одержали розчин, що містить 62,5мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого в суміші розчинників, значно більшу частину якої складав етанол, а значно меншу - етилацетат. Цей названий останнім розчин концентрували до об'єму 80мл шляхом випарювання розчинників за пониженого тиску 20 Тор, тримаючи температуру розчину на рівні не вище 10°C. У такий спосіб було одержано концентрований розчин, що містить 125мг/мл Цефдиторен півоксилу в етанолі - по суті, єдиному розчиннику у зазначеному розчині.

В отриманий у такий спосіб розчин, що містить 125мг/мл Цефдиторен півоксилу в безводному етанолі, долили води (140мл) при температурі не вище 10°C, даючи змогу Цефдиторен півоксилу випасти у вигляді кристалічних частинок в осад у одержаній суміші. Одержану суміш з Цефдиторен півоксилу, який випав у осад, перемішували впродовж ночі при тій самій температурі, що зазначалась вище (а саме: менше 10°C), так що Цефдиторен півоксил повністю кристалізується. Кристали, що сформувались, відділяли від решти розчину шляхом фільтрування і потім висушували за пониженого тиску, одержуючи біло-жовті кристали (9,5г) Цефдиторен півоксилу при чистоті 98%.

На Фігурі 2 у супровідних кресленнях зображено зразок даних рентгенівської порошкової дифракції, отриманих для зазначеного вище кристалічного продукту Цефдиторен півоксилу, який було одержано в Прикладі 1, при проведенні вимірювань рентгенівським порошковим дифрактометром (Модель, Geiger-Flex 2027, апарат, який постачила Rigaku-Denki Co., Ltd, Японія) пучком $\text{CuK-}\alpha$ при напрузі 40кВ та електричному струмі 30мА. Форма графіку на Фігурі 2 виявляє те, що продукт Цефдиторен півоксилу у цьому Прикладі 1, має кристалічну форму.

Фігура 3 у супровідних кресленнях показує криву залежності теплового потоку (у мВт) від температури (у °C) для названого вище продукту кристалічного Цефдиторен півоксилу з Прикладу 1, яку отримали за допомогою диференційного сканувального калориметру (пристрій виробництва Perkin-Elmer Co. Ltd., США) при швидкості збільшення температури 10°C за хвилину. Крива на Фігурі 3 показує, що пік термопоглинання, який спостерігається при 214,835°C, свідчить про те, що точка плавлення з розкладенням продукту кристалічного Цефдиторен півоксилу з Прикладу 1 дорівнює 214,8°C.

Кути дифракції у даних рентгенівської порошкової дифракції на Фігурі 2, при яких мають місце піки дифракції, а також відносні інтенсивності цих піків дифракції подано нижче у Таблиці 4. Відносні інтенсивності дифракційних піків оцінювали, припускаючи, що значення інтенсивності найбільшого піку дифракції становить 1000.

Таблиця 4

Величини кутів дифракції, при яких спостерігаються піки дифракції, у даних рентгенівської порошкової дифракції на Фігурі 2 та величини відносних інтенсивностей цих піків дифракції

Кут дифракції 2 θ (градусів)	Відносна інтенсивність піку дифракції	Кут дифракції 2 θ (градусів)	Відносна інтенсивність піку дифракції
9,7	360	20,8	950
10,8	670	21,5	450
11,4	690	23,0	230
12,1	780	23,8	230
13,6	320	24,5	300
14,6	270	25,2	620
15,4	240	25,7	370
15,6	330	27,2	230
16,2	490	27,6	230
16,8	350	28,2	190
17,4	710	29,9	340
19,0	600	31,1	190
19,5	1000	33,0	300
20,1	670		

Далі, монокристали відібрали з кристалічного продукту Цефдиторен півоксил з даного Прикладу 1, і кристалографічні показники монокристала дослідили за допомогою рентгенівського монокристалічного дифрактометра (Модель, AFC-5R, виробництва Rigaku-Denki Co. Ltd., Японія). Монокристал мав орторомбічну форму, і щільність його (яку виміряли у традиційний спосіб) становила 1,22г/см³. Одержані результати вимірювань подано в узагальненому вигляді вище в Таблиці 1.

Приклади 2 - 3

Порядок дій Прикладу 1, як описано вище, повторили, використовуючи метанол замість етанолу.

Порядок дій Прикладу 1 знову повторили, використовуючи ізопропанол замість етанолу.

У цих двох експериментах одержали блідо-жовті кристали Цефдиторен півоксилу з виходом 7,6г та 7,8г, відповідно. Два одержані продукти кристалічного Цефдиторен півоксилу, як виявилось, мали орторомбічну форму і мали чистоту 98% і 97%, відповідно.

Приклад 4

Аморфну речовину (10г) Цефдиторен півоксилу розчинили в етилацетаті (400мл) при кімнатній температурі (при 10°C). В одержаний розчин, що містить розчинений Цефдиторен півоксил у концентрації 25мг/мл в етилацетаті, додали 0,02г одержаної раніше в Прикладі 1 кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, як затравку.

Розчин Цефдиторен півоксилу в етилацетаті, що містить кристал-затравку, інкубували при 10°C протягом 40 годин з механічним перемішуванням. Після такого інкубування розчин концентрували до об'єму 40мл за пониженого тиску 20 Тор, тримаючи температуру розчину нижчою від 10°C. Одержаний концентрований розчин містив 250мг/мл розчиненого Цефдиторен півоксилу в етилацетаті, а також кристал-затравку.

Потім цей концентрований розчин в етилацетаті змішали з етанолом (60мл), приготувавши розчин, що містить 100мг/мл Цефдиторен півоксилу в суміші етилацетату та етанолу, а також кристал-затравку. Цей розчин знову концентрували до об'єму 40мл за пониженого тиску 20 Тор, тримаючи температуру розчину нижчою від 10°C, і одержали концентрований розчин, що містив 250мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого в етанолі - по суті єдиному розчиннику, і кристал-затравку.

В одержаний у такий спосіб концентрований розчин долили води (140мл) при температурі не вище 10°C, примусивши кристалічні тверді частинки Цефдиторен півоксилу почати випадати в осад у отриманій суміші. Цю суміш перемішували впродовж ночі при температурі не вище 10°C, щоб кристалічний Цефдиторен півоксил повністю випав у осад. Кристалічні частинки Цефдиторен півоксилу, що випадали в осад, відділили з решти розчину (рідкої фази) шляхом фільтрування і потім висушили за пониженого тиску, одержавши 9,5г Цефдиторен півоксилу у вигляді блідо-жовтих кристалів.

На Фігурі 4 у супровідних кресленнях зображено зразок даних рентгенівської порошкової дифракції, отриманих для кристалічного продукту Цефдиторен півоксилу, який було одержано у цьому Прикладі 4, при проведенні таких самих вимірювань як в Прикладі 1.

Фігура 5 у супровідних кресленнях показує криву залежності теплового потоку (у мВт) від температури (у °C) для продукту кристалічного Цефдиторен півоксилу з Прикладу 4, яку отримали при аналізуванні цього продукту за допомогою диференційного сканувального калориметру у той самий спосіб, як це робили в Прикладі 1. Крива на Фігурі 5 показує, що пік термопоглинання спостерігається при 212,482°C, і це свідчить про те, що точка плавлення з розкладанням продукту кристалічного Цефдиторен півоксилу з Прикладу 4 дорівнює 212,4°C.

Кристалічний продукт Цефдиторен півоксил з цього Прикладу 4 мав чистоту 98,0%, яку виміряли при аналізуванні його за допомогою рідинної хроматографії на силікагелевій колонці із оберненою фазою.

Приклад 5

Аморфну речовину (10) Цефдиторен півоксилу розчинили в етилацетаті (400мл), щоб приготувати розчин, який містить 25мг/мл Цефдиторен півоксилу, розчиненого в етилацетаті. До цього розчину додали кристал-затравку (0,02г) Цефдиторен півоксил, який одержали раніше. Отриманий розчин Цефдиторен півоксилу з кристалом-затравкою перемішували при кімнатній температурі (при 10°C) з ультразвуковим опроміненням. Під час цього перемішування йшло кристалізування Цефдиторен півоксилу. Кристали, що сформувалися, відділили від рідкої фази розчину, що залишилась, фільтруванням та висушили їх за пониженого тиску, отримавши блідо-жовті кристали Цефдиторен півоксилу з виходом 7г.

Продукт кристалічного Цефдиторен півоксилу, який одержали в цьому Прикладі, мав чистоту 98%, що її визначили за допомогою рідинної хроматографії.

Далі, цей продукт кристалічного Цефдиторен півоксилу виявив такі дані рентгенівської порошкової дифракції та таку криву залежності теплового потоку від температури (°C), які були такими самими, як зображено на Фігурах 4 і 5, відповідно, у супровідних кресленнях.

Приклад 6

Порядок дій Прикладу 5 повторили, використовуючи ацетон замість етилацетату. Кристалічну речовину Цефдиторен півоксил одержали з виходом 6,5г та чистотою 97,8%.

Дані рентгенівської порошкової дифракції цього продукту кристалічного Цефдиторен півоксилу отримали так само як в Прикладі 1 і їх наведено на Фігурі 6 в супровідних кресленнях. Далі цей продукт кристалічного Цефдиторен півоксилу тестували за допомогою диференційного сканувального калориметру у той самий спосіб, що й в Прикладі 1, і отриману криву залежності теплового потоку від температури подано на Фігурі 7 в супровідних кресленнях. Крива на Фігурі 7 показує, що продукт кристалічного Цефдиторен півоксилу має точку плавлення з розкладанням на рівні 215,6°C.

Приклад 7

Порядок дій Прикладу 5 повторили, використовуючи метанол замість етилацетату. Кристалічну речовину Цефдиторен півоксилу одержали з виходом 8г, і вона мала чистоту 97,5%.

Дані рентгенівської порошкової дифракції цього продукту кристалічного Цефдиторен півоксилу отримали так само як в Прикладі 1 і їх наведено на Фігурі 8 в супровідних кресленнях. Далі цей продукт кристалічного Цефдиторен півоксилу тестували за допомогою диференційного сканувального калориметру у той самий спосіб, що й в Прикладі 1, і отриману криву залежності теплового потоку від температури подано на Фігурі 9 в супровідних кресленнях. Крива на Фігурі 9 показує, що продукт кристалічного Цефдиторен півоксилу має точку плавлення з розкладанням на рівні 206,2°C.

Приклад 8

Порядок дій Прикладу 5 повторили, використовуючи метиленхлорид замість етилацетату. Кристалічну речовину Цефдиторен півоксилу одержали з виходом 6г, і вона мала чистоту 97%.

Дані рентгенівської порошкової дифракції цього продукту кристалічного Цефдиторен півоксилу отримали так само як в Прикладі 1 і їх наведено на Фігурі 10 в супровідних кресленнях. Далі цей продукт

кристалічного Цефдиторен півоксили тестували за допомогою диференційного сканувального калориметру у той самий спосіб, що й в Прикладі 1, і отриману криву залежності теплового потоку від температури подано на Фігурі 11 в супровідних кресленнях. Крива на Фігурі 11 показує, що продукт кристалічного Цефдиторен півоксили має точку плавлення з розкладанням на рівні 214,3°C.

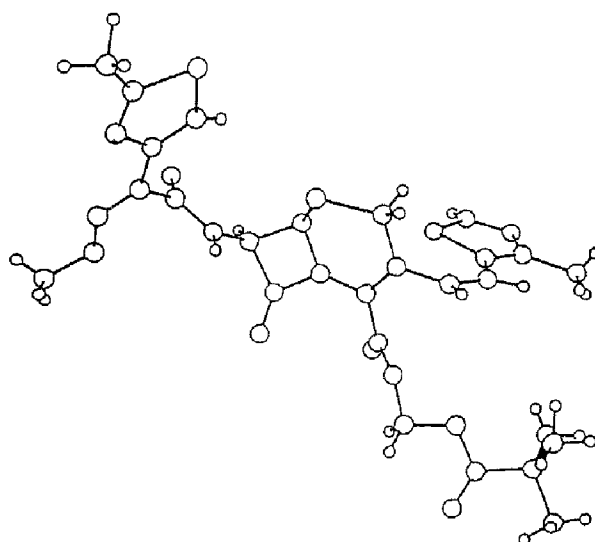
Приклад 9

Порядок дій Прикладу 5 повторили, використовуючи ацетонітрил замість етилацетату. Кристалічну речовину Цефдиторен півоксили одержали з виходом 7г, і вона мала чистоту 97,5%.

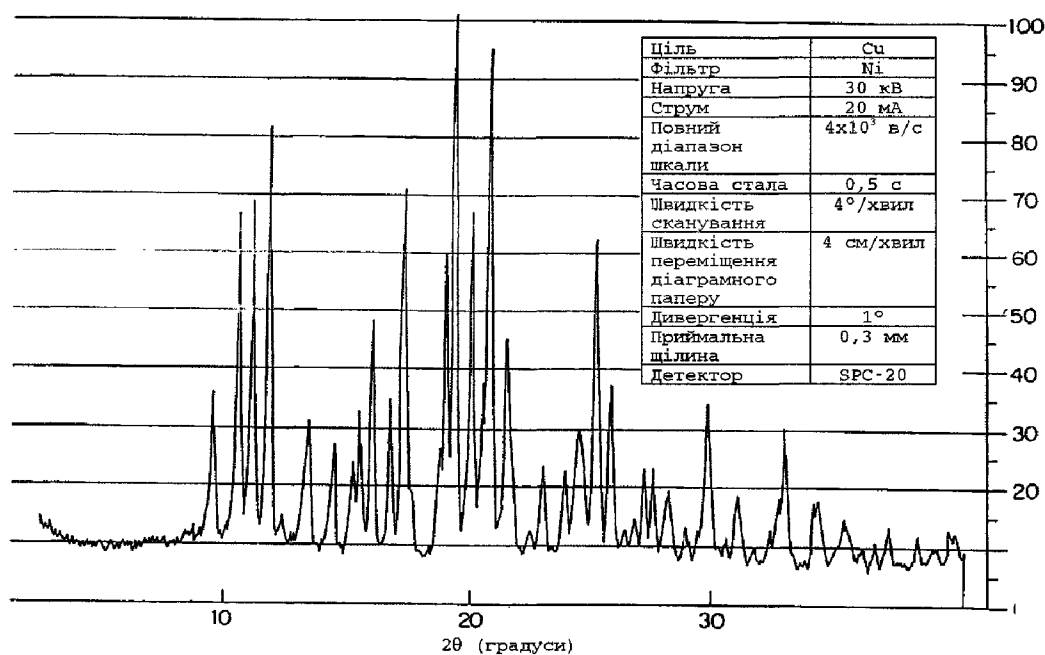
Дані рентгенівської порошкової дифракції цього продукту кристалічного Цефдиторен півоксили отримали так само як в Прикладі 1 і їх наведено на Фігурі 12 в супровідних кресленнях. Далі цей продукт кристалічного Цефдиторен півоксили тестували за допомогою диференційного сканувального калориметру у той самий спосіб, що й в Прикладі 1, і отриману криву залежності теплового потоку від температури подано на Фігурі 13 в супровідних кресленнях. Крива на Фігурі 13 показує, що продукт кристалічного Цефдиторен півоксили має точку плавлення з розкладанням на рівні 214,8°C.

ПРОМИСЛОВЕ ЗАСТОСУВАННЯ

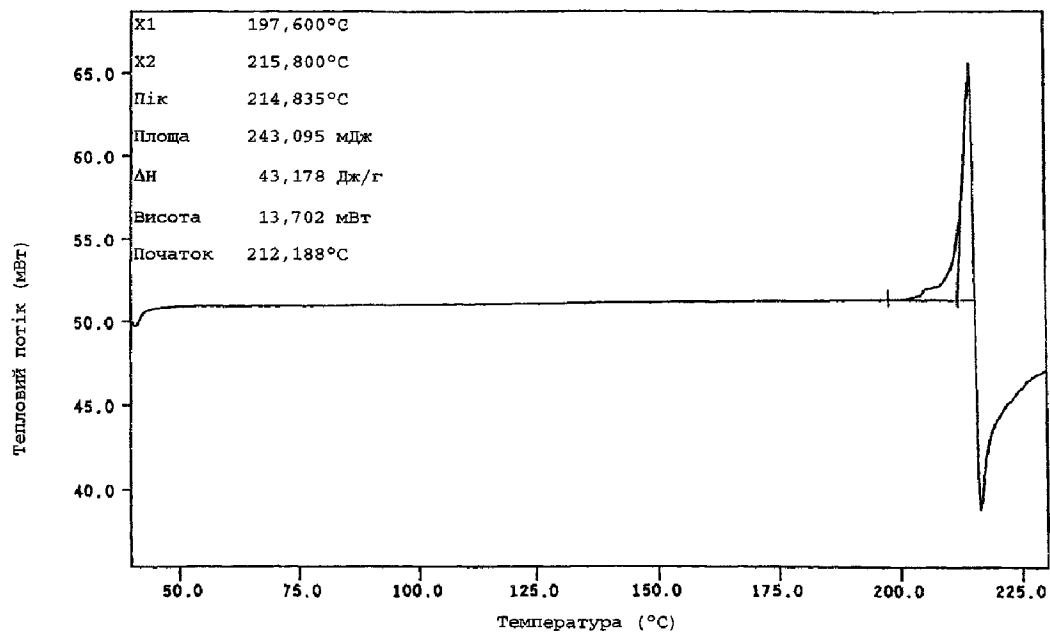
Як описувалось вище, завдяки цьому винаходу можливим стало одержання нової речовини - кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, що має більшу чистоту і відмінну термостабільність при зберіганні, ніж відома аморфна речовина Цефдиторен півоксил. Нова кристалічна речовина Цефдиторен півоксил, яку одержано згідно з цим винаходом, має переваги у використанні її як сировини для приготування антибіотичних ліків, що можуть вводитись перорально, з широким антибактеріальним спектром дії. Крім того, запропоновано такі нові способи приготування кристалічної речовини Цефдиторен півоксил, які можна ефективно втілювати у промисловому масштабі.



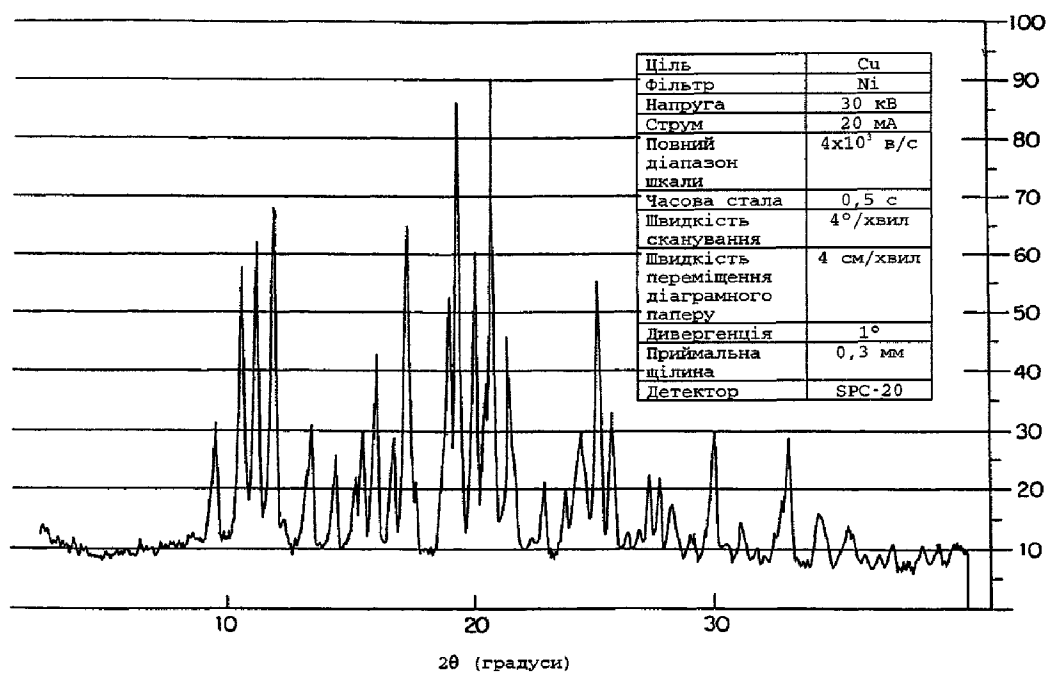
Фіг.1



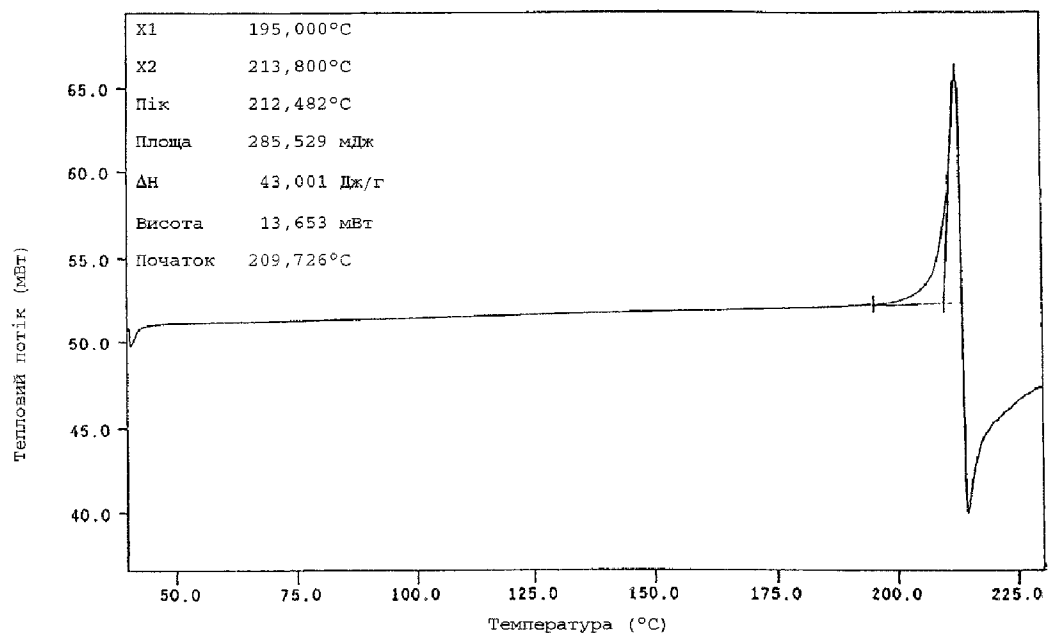
Фіг.2



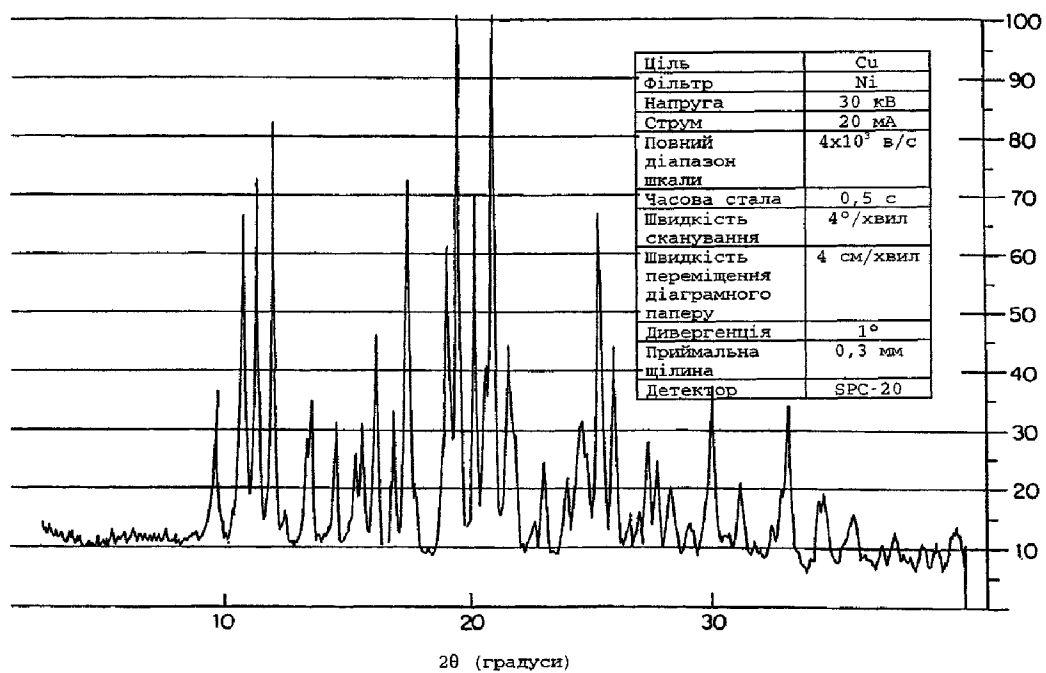
Фіг.3



Фіг.4



Фіг.5



Фіг.6

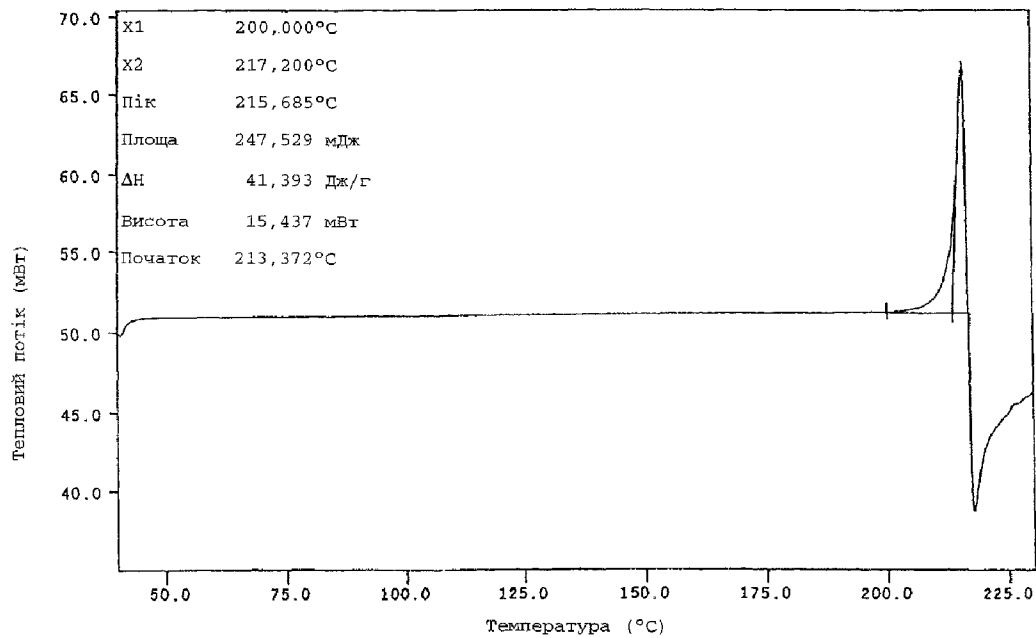


Fig.7

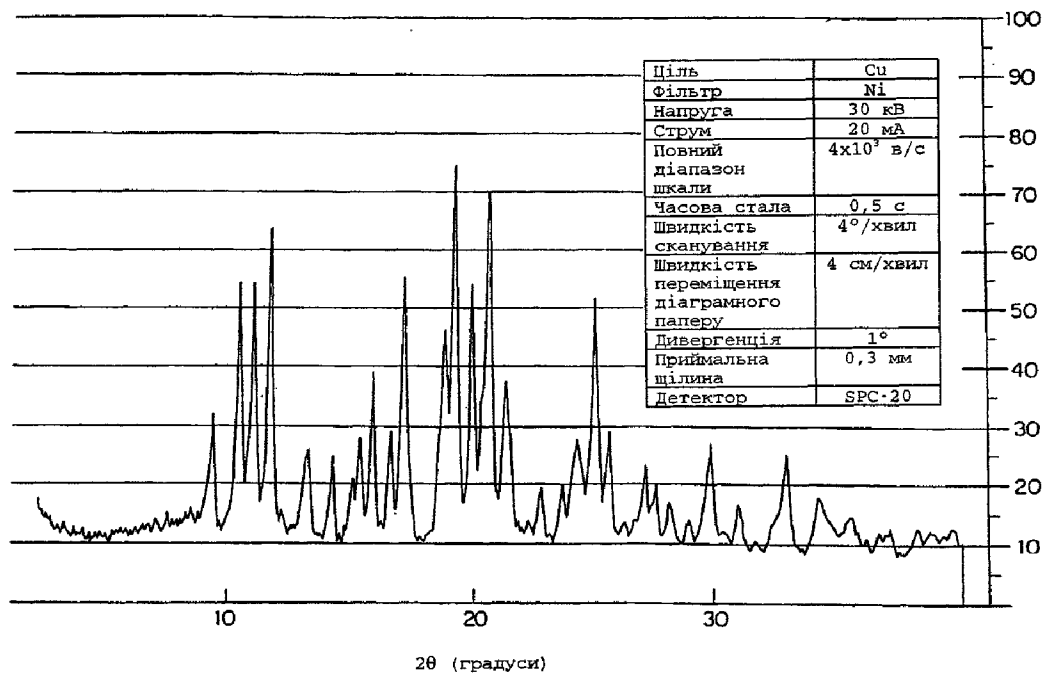


Fig.8

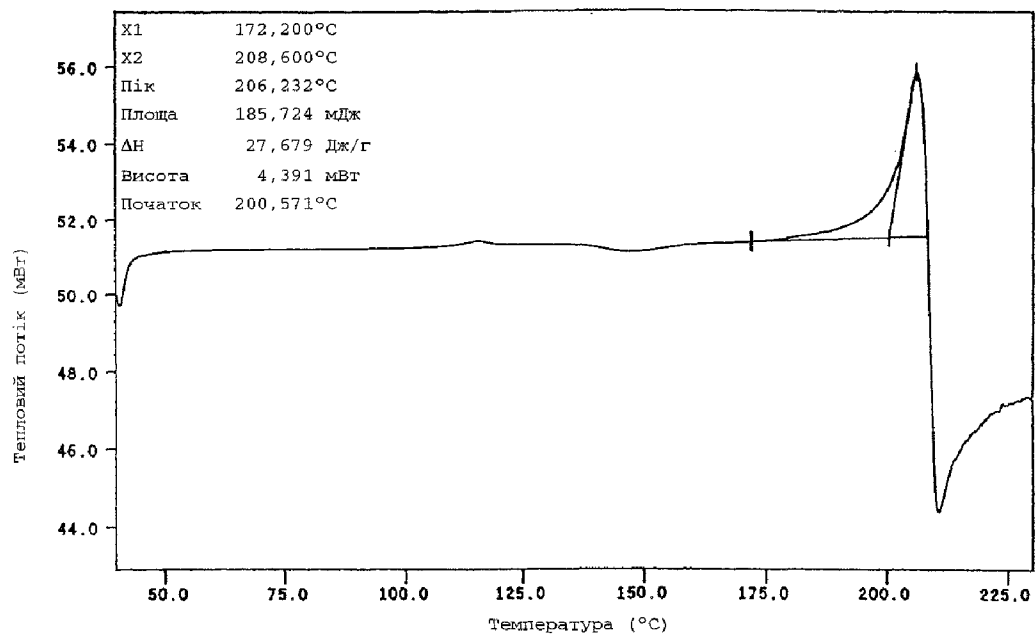


Fig.9

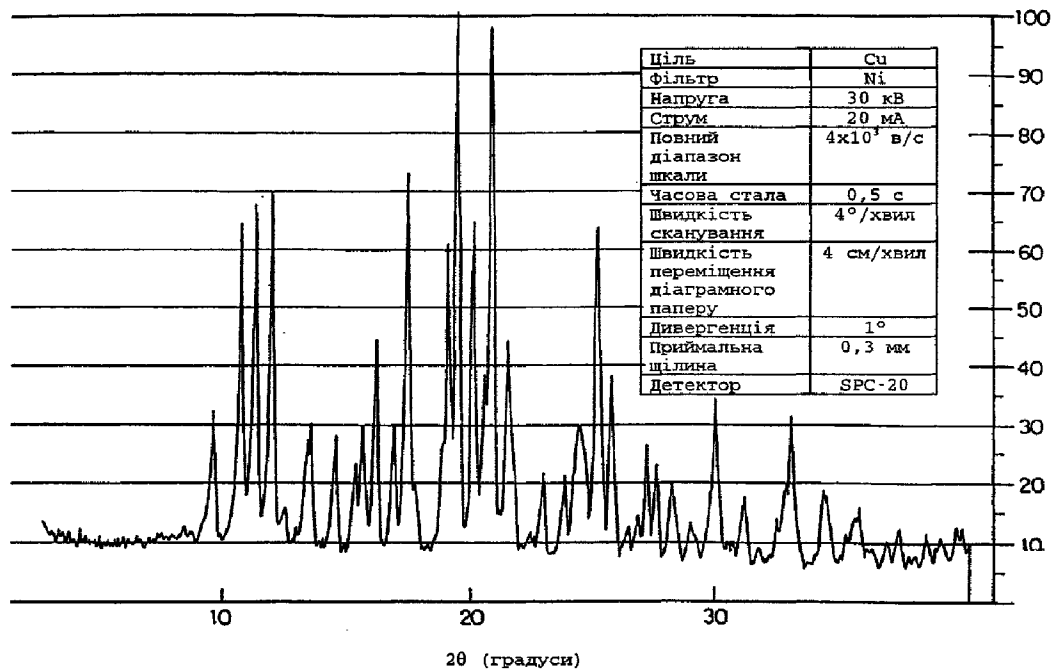
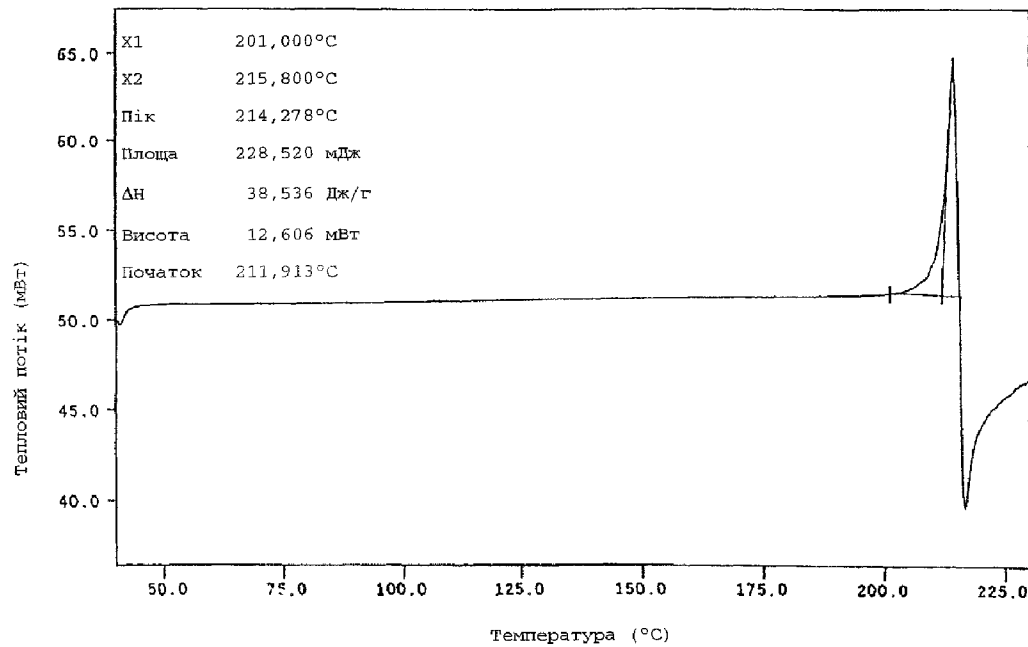
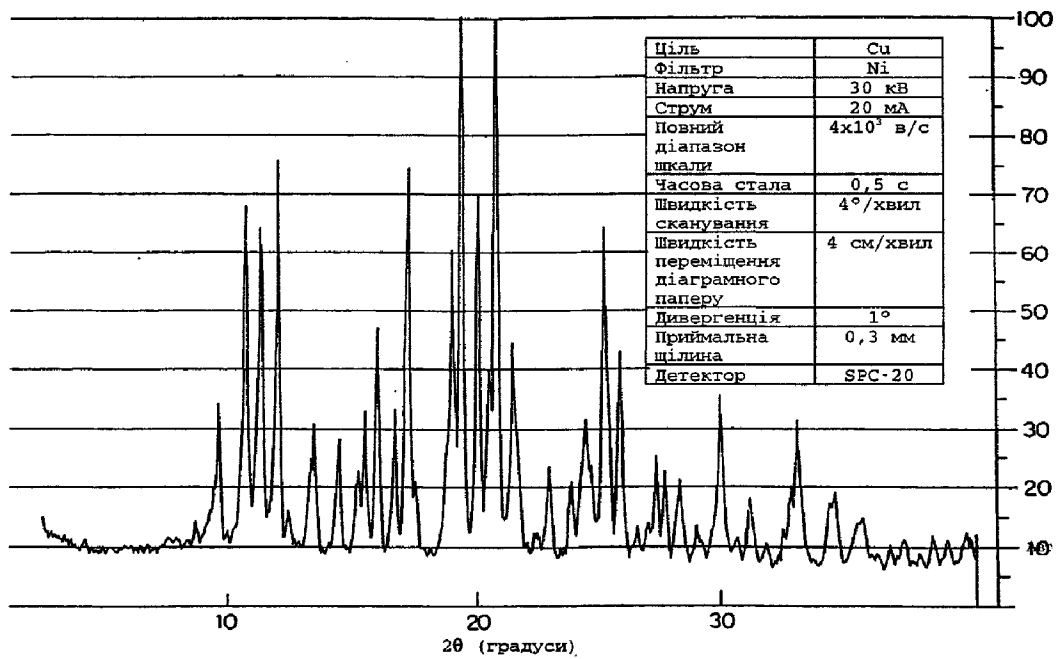


Fig.10



Фіг.11



Фіг.12

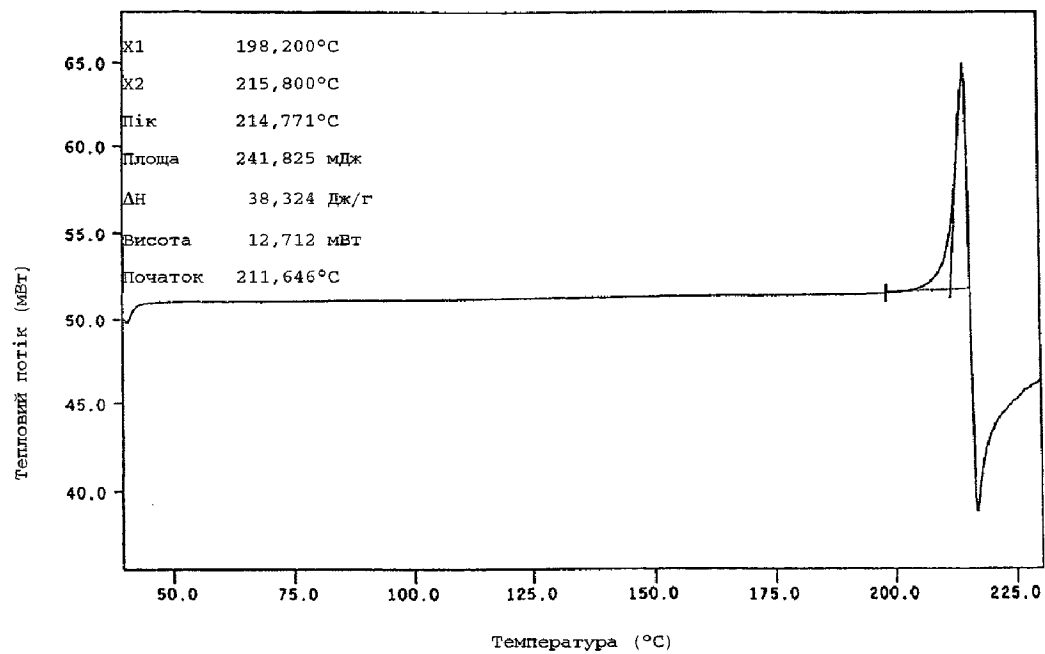


Fig.13