



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 65256

C (45) Patentsnäckning 10 04 1984
Patent meddelat

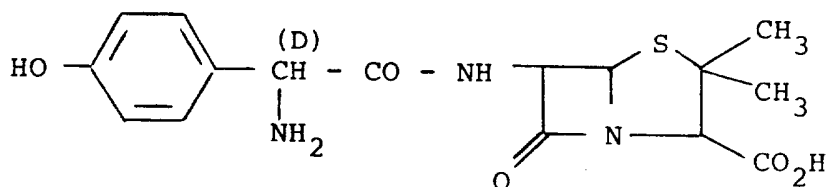
(51) Kv.kl./Int.Cl. 3 C 07 D 499/18, 499/68,
A 61 K 31/43

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	772388
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	08.08.77
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	08.08.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	11.02.78
(44) Nähtävölkäpanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.12.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	10.08.76
Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 33176/76	

- (71) Beecham Group Limited, Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
- (72) David Horace Sutton Shean, Cranleigh, Surrey,
John Robert Steel, Newdigate, Surrey, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Menetelmä kiinteän natriumamoksisilliinin valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av fast natriumamoxicillin

Tämä keksintö koskee menetelmää kiinteän natriumamoksisilliinin valmistamiseksi.

GB-patenttijulkaisusta 1 241 844 tunnetaan muun muassa amoksisilliini ja sen suoloja. Amoksisilliinilla, joka on penisilliini, jonka kaava on



tunnustetaan laajoissa piireissä olevan avara, korkealuokkainen bakteereja tuhoava vaikutusspektri. Eräänä amoksisilliinin suurista eduista on se, että se absorboituu erittäin hyvin suun kautta nautittuna, mutta on tapauksia, joissa sen antaminen parenteraalisesti on toivottavaa. Natriumamoksisilliinin valmistamiseen voidaan käyttää menetelmiä, jotka on esitetty GB-patenttijulkaisussa 1 241 844, joka natriumamoksisilliini voidaan sitten liuottaa steriiliin, kuumentamalla aiheuttamattomaan veteen ja käyttää injektoitavana seoksena. Aikaisemmin tunnetulla natriumamoksisilliinin valmistusmenetelmällä on taipumus tuottaa saannon ja puhtauden kannalta verraton huonoja tuloksia, johtuen esimerkiksi penisilloiinihappo- tai dimeeri-epä-

puhtauksista. Nämä haitat eivät ole olleet esteenä tunnetun menetelmän käyttämiselle injektoitavissa seoksissa käytettävän suolan valmistamiseksi, mutta selvästi olisi edullista, jos käytettävissä olisi menetelmä, jolla saataisiin hyvin saannoin puhtaampaa tuotetta, jonka stabilisuus ja ulkonäkö olisivat uudelleen liuotettuna aikaisempia parempi. Nyt on keksitty sellainen entistä parempi menetelmä.

Esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä vältetään kloorattujen liuottimien käyttö ja tarve säätää liuottimien vesipitoisuutta, kuten on asianlaita DE-hakemusjulkaisusta 2 541 067 tunnetussa menetelmässä.

Tämän keksinnön mukaiselle menetelmälle kiinteään natriumamoksisilliinin valmistamiseksi on tunnusomaista, että natriumamoksisilliinin vesipitoista isopropyylialkoholiliuosta suihkukuivataan.

Suihkukuivattavan liuoksen amoksisilliinikonsentraatio on normaalisti rajoissa 7-20 paino-%, edullisesti 8-16 paino-%, esimerkiksi noin 15 paino-%.

Suihkukuivattavassa liuoksessa olevan isopropanolin painosuhte natriumamoksisilliiniin on normaalisti välillä 5:3-3:3, ja edullisesti noin 4:3, tämän suhteen antaessa erityisen hyväksyttävän tuotteen.

Suihkukuivattavan liuoksen isopropanolin ja veden suhteella on verrattain vähäinen merkitys niin kauan kuin se mahdollistaa homogeenisen liuoksen muodostumisen, jonka uskomme vastaavan natriumamoksisilliinin ja isopropanolin suhdetta, jolla saavutetaan odotettu edullinen stabilisuus. Olemme kuitenkin todenneet, että suihkukuivattavan liuoksen sisältämä hyväksyttävä isopropanolimäärä on 10-20 paino-% ja ensisijainen määrä on noin 12-17 paino-%, esimerkiksi noin 15 paino-%.

Operointi suihkukuivaajalla tapahtuu tavanomaisissa tehostamattomissa olosuhteissa. Täten esimerkiksi vältetään liian suurten lämpötilojen käyttöä, jotka eivät sovellu farmaseuttisten aineiden kuten penisilliinisuolojen valmistukseen. Samalla tavalla suihkukuivaajaa käytetään siten, että pääasiallisesti koko liuotinmäärä saadaan poistetuksi normaaliin tapaan. Sellaiset menetelmät ovat rutiininomaisia suihkukuivaustekniikasta perillä oleville. Tavallisesti halutut tulokset saavutetaan käyttämällä suihkukuivaajaa siten, että sisäänmenolämpötila on välillä 155-200°C ja ulostulolämpötila välillä 95-110°C,

esimerkiksi 95-100°C. Läpi kulkevan aineen määrä valitaan siten, että muodostunut natriumamoksisilliini saadaan valmistetuksi kuivana jauheena. Tähän päästään normaalisti operoimalla suihku kuivaajalla läpikulkuolosuhteissa, joiden seurauksena työn täydellinen suoritus on päättynyt tuntia lyhyemmässä ajassa. Viipymisaika kuivausonkallossa on tavallisesti 1-2 sekuntia. Kuivattava liuos voidaan hajottaa kuivaajan sisällä hajoitussuuttimella tai keskipakolaikalla, mutta yleensä olemme pitäneet parempana käyttää keskipakolaikkaa, jota käytetään sellaisella nopeudella, että muodostuu suihketta, jonka pinta-ala on luokkaa 1000 neliometriä litraa kohden, mikä sallii nopean kuivauksen tavalliseen tapaan. Kuivaajaa käytetään siten, että saadaan lopullista kuivattua jauhetta, joka ei sisällä enempää kuin 1,5 % isopropanolia ja lähinnä 0,1-1,0 paino-% isopropanolia, esimerkiksi 0,2-0,8 paino-% isopropanolia. Suorituksen tapahtuessa tällä tavalla tuloksena on ainetta, joka sisältää vettä vähemmän kuin 3 paino-%, tavallisesti 0,4-2,8 % vettä, esimerkiksi 0,5-2,5 % vettä.

Tällä menetelmällä tuotetun natriumamoksisilliinin etuna on se, että sen sisältämien epäpuhtauksien kuten sen penisilloaatin tai dimeerin määrä on vähäinen. Lisäksi tuote voidaan hajoitaa veteen siten, että saadaan liuos, jonka stabilisuus ja ulkonäkö ovat paremmat kuin liuoksen, joka on saatu liuottamalla veteen aikaisemmin tunnettuja natriumamoksisilliini-muotoja. Nämä yllättävät edut mahdollistavat tuotteen liuottamisen uudelleen käytettäväksi vedessä ja suolaliuoksessa ja näin voidaan välttyä epämukavalta liuottamiselta vesipitoiseen etanoliin tai vastaavaan liuottimeen kuten on selostettu englantilaisessa patentissa 1 463 563.

Suihkukuivattavaa liuosta voidaan valmistaa suspendoimalla pääasiallisesti puhdasta amoksisilliinitrihydraattia (lähinnä ainakin 97-prosenttisesti puhdasta) veden ja isopropanolin seokseen ja lisäämällä siihen natriumhydroksidin vesiliuosta kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti, välttämällä kuitenkin liiallisen emäsyylimäärän käyttöä.

Sopiva käytettävä natriumhydroksidiliuos on väkevyydeltään 0,5-4-normaalin, sopivammin 1-3-normaalin, esimerkiksi noin 2-normaalinen.

Natriumhydroksidiliuosta on lisättävä suspensioon sellaisella nopeudella, että pH:n kohoaminen suureksi voidaan välttää (mittauksen tapauksessa tavanomaisilla pH-mittareilla), voidaan käyttää esimerkiksi sellaista asteettaista lisäystapaa, että pH-arvon kohoaminen suuremmaksi kuin 10 15-35°C:ssa voidaan estää. Sopivampi lisäysnopeus on sellainen, että pH ei kohoa suuremmaksi kuin 9,8. Viimeisen havaitun pH-arvon on oltava suurempi kuin 8,5 ja sopivammin suurempi kuin noin 9, esimerkiksi noin 9,5. Natriumhydroksidiliuoksen lisääminen voi tapahtua mukavasti välillä 15-35°C, joskin sopivimmat lämpötilat ovat välillä noin 20-30°C, esimerkiksi noin 25°C. Sopivinta on, että lisäystä seuraa sekoitus homogeenisen seoksen aikaansaamiseksi, jolloin voidaan välttää pH:n muodostuminen paikallisesti epäsäännölliseksi. Amoksisilliinin liuottamiseen riittävä määrä natriumhydroksidia on tavallisesti 1,02-1,12 ekvivalenttia, sopivammin kuitenkin 1,08-1,11 ekvivalenttia, ja lähinnä natriumhydroksidia käytetään 1,10 ekvivalenttia.

Haluttaessa natriumhydroksidiliuoksen asemesta voidaan käyttää natriumisopropylaatin isopropanoliliuosta, mutta natriumhydroksidin käyttöä pidämme edullisempana.

Amoksisilliinitrihydraatin liuottamisen jälkeen liuos on jäädytettävä esimerkiksi noin välille 5°C - -10°C ja sopivammin noin 0°C:seen. Ennen suihkukuivausta liuos on suodatettava mahdollisen osasaineksen (se on kiinteän aineen) poistamiseksi.

Tämän keksinnön menetelmällä tuotettu kiinteä natriumamoksisilliini ei normaalisti sisällä enempää kuin 6 paino-% hajaantumistuotteita kuten penisilloaattia tai dimeeriä, tavallisesti se sisältää esimerkiksi vähemmän kuin 5 % ja sopivammin vähemmän kuin 4 % tällaista ainesta. Prosessin suorituksen yhteydessä yleensä muodostuu kuitenkin jonkin verran pieneköjä määriä tällaisia hajaantumistuotteita, jolloin tuotteessa on yleensä esimerkiksi ainakin 2 % penisilloaattia ja dimeeriä.

Tämän keksinnön menetelmän työtavalla saadaan edullisesti puhtaassa muodossa kiinteätä natriumamoksisilliiniä, joka sisältää vähemmän kuin 1,5 paino-% orgaanisen liuottimen (se on isopropyylialkoholien) jäännöistä, esimerkiksi 0,1-1,0 paino-% ja lähinnä 0,2-0,8 paino-%, ja vähemmän kuin 3 paino-% vettä, esimerkiksi 0,5-2,5 paino-%, joskin

2,5-3 paino-%:n pitoisuudet ovat helpommin saavutettavissa.

On pyrittävä siihen, että isopropanoli- ja vesijäännösten määrät eivät muodostu suuremmiksi kuin 1,5 % ja vastaavasti 3 %, koska niillä on taipumusta heikentää tuotteen varastointistabilisuutta. Edellä mainitut lähempänä toisiaan olevat rajat ovat suositeltavampia, koska niiden puitteissa saadaan ominaisuuksiltaan parempaa tuotetta.

Tämän keksinnön natriumamoksisilliini voi sisältää myös pieniä määriä muita epäpuhtauksia kuten natriumkloridia, jotka ovat peräisin prosessissa käytetyn alkuperäisen amoksisilliinitrihydraatin sisältämistä epäpuhtauksista.

Edellä esitetyn perusteella voidaan arvioida, että tällä menetelmällä tuotettu natriumamoksisilliini on puhtaudeltaan epätavallisen puhdasta, puhtauden ollessa normaalisti ainakin 85 paino-% (absoluuttisesta määrästä laskien, so. tuotteen sisältämän natriumamoksisilliinin prosenttimäärä) ja sopivammin 87-90 paino-%.

Aikaisemmin selostettujen etujen kuten varastointistabilisuuden ja uudelleen liuottamisen jälkeisen stabilisuuden ja hyvän ulkonäön lisäksi uudelleen liuotetun natriumamoksisilliinin 10-prosenttisen liuoksen pH on normaalisti välillä 8,5 ja 9,3 ja tavallisemmin välillä 8,7 ja 9,1, mikä on potilaan kannalta miellyttävämpää nautittavaksi.

Tätä ainetta voidaan käyttää uudelleen liuotettuina annoksina, esimerkiksi noin 0,25-1,0 g:n annoksina liuottamalla aine tavalliseen tapaan steriiliin, kuumetta aiheuttamattomaan veteen. Uudelleen liuotettavaksi tarkoitettua jauhetta voidaan varastoida tavalliseen tapaan suljetuissa pikkupulloissa, ampulleissa tai vastaavissa astioissa.

Injektoimalla suoritettun annon jälkeen uudelleen liuottamalla saaduilla liuoksilla saadaan hyviä huippu-veriarvoja. Tämän keksinnön menetelmällä valmistetun natriumamoksisilliinin myrkyllisyys on äärimmäisen alhainen.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä:

Esimerkki 1Natriumamoksisilliinin valmistus

Amoksisilliini-trihydraattia (335 g) suspendoitiin seokseen, jossa oli tislattua, kuumetta aiheuttamatonta vettä (810 ml) ja isopropanolia (506 ml). Suspensiota sekoitettiin voimakkaasti lisättäessä 5 minuutin kuluessa natriumhydroksidiliuosta (2-norm., 425 ml). Lisäys suoritettiin lämpötilan ollessa rajoissa 24-30°C. Sen jälkeen liuos jäädytettiin nopeasti 0°C:seen ja pidettiin tässä lämpötilassa 5 minuuttia ja suodatettiin. Kirkas suodos suodatettiin sitten sterilisiti. Tämä liuos suihkukuivattiin käytetyn sisääntulolämpötilan ollessa 155-200°C ja ulostulolämpötilan ollessa 95-100°C.

Suihkukuivattaessa näissä olosuhteissa keskipakokiekon sisältävällä ANHYDRO Laboratory Spray Dryer-laitteella syöttönopeuden ollessa 3 litraa tunnissa, saatiin tuntia kohden 0,3 kg suihkukuivattua natriumamoksisilliinia.

Edellä selostettua menetelmää voidaan käyttää myös sisäänjohtolämpötilan ollessa 195-200°C ja ulostulolämpötilan ollessa 100-105°C. Sopiva kiekon nopeus on 45 000 kierr/min ja sopiva ilman virtausnopeus 125 m³/tunti.

Tällä menetelmällä valmistettu suihkukuivattu natriumamoksisilliini voidaan täyttää tavalliseen tapaan pikkupulloihin ja ampulleihin. Liiallista käsittelyä kosteassa ilmastossa on vältettävä.

/ANHYDRO, toimittaja Anhydro AS, 2860 Soeborg, 8 Ostmarken, Copenhagen, Denmark/.

Esimerkki 2Natriumamoksisilliinin valmistus

Esimerkin 1 menetelmällä valmistettua kirkasta suodosta voidaan suihkukuivata pyöriväkiekkoisella "NIRO Atomizer Production MinorSpray-Dryer"-laitteella syöttönopeuden ollessa 10 litraa tunnissa, jolloin saadaan tuntia kohden 1,2 kg suihkukuivattua natriumamoksisilliinia. Tätä konetta käytettäessä sisääntulolämpötila voi olla 155-165°C ja ulostulolämpötila 105-110°C, hajoittajan nopeuden ollessa 28 000 kierr/min.

/NIRO, toimittaja Niro Atomiser Ltd., 2860 Soeberg, 305 Gladsaxevej, Copenhagen, Denmark/.

Tällä menetelmällä valmistettujen 40 natriumamoksisilliinierän keskimääräiset spesifikaatiolikiarvot ovat seuraavat:

Natriumamoksisilliini	89 %
Vesi	2,7 %
Isopropyylialkoholi	0,7 %
Penisilloaatti	5,6 %
Dimeeri	

Liuetettaessa tätä ainetta uudelleen, 10-prosenttisen (paino/til.) liuoksen pH oli 8,9. Liuos näytti kirkkaalta ja värittömältä.

65256

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kiinteän natriumamoksisilliinin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että natriumamoksisilliinin vesipitoista isopropyylialkoholiliuosta suihkukuivataan.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suihkukuivattavan liuoksen natriumamoksisilliinin alkukonsentraatio on rajoissa 7-20 paino-%.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suihkukuivattavan liuoksen sisältämien isopropyylialkoholien ja natriumamoksisilliinin alkupainosuhte on 5:3 - 3:3.
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suihkukuivattavan liuoksen sisältämien isopropyylialkoholien ja natriumamoksisilliinin alkupainosuhte on 4:3.
5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuoksen isopropanolikonsentraatio on 10-20 paino-%.
6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että suihkukuivattava liuos on valmistettu suspendoimalla amoksisilliinitrihydraattia veden ja isopropanolin seokseen ja lisäämällä tähän täydellisen liukenemisen aikaansaamiseen riittävä määrä natriumhydroksidin vesiliuosta.
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhtä ekvivalenttia kohden amoksisilliinia käytetään 1,02-1,12 ekvivalenttia natriumhydroksidia.
8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhtä ekvivalenttia kohden amoksisilliinia käytetään 1,10 ekvivalenttia natriumhydroksidia.
9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuos jäädytetään ennen suihkukuivausta välille 5°C - -10°C.

10. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että liuos jäähdytetään ennen suihkukuivausta 0°C :een.
11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että liuos suodatetaan jäähdyttämisen jälkeen ja ennen
suihkukuivausta.
12. Jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että suihkukuivaajan sisääntulolämpötila on 155 -
 200°C .
13. Jonkin patenttivaatimuksista 1-12 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että suihkukuivaajan ulostulolämpötila on 95 -
 110°C .
14. Jonkin patenttivaatimuksista 1-12 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että suihkukuivaajan ulostulolämpötila on 95 -
 100°C .

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av fast natriumamoxicillin,
k ä n n e t e c k n a t av att man spraytorkar en vattenhaltig
isopropylalkohollösning av natriumamoxicillin.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t
av att koncentrationen av natriumamoxicillin från början i den
lösning som skall spraytorkas ligger inom intervallet 7-20 vikt-%.
3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k -
n a t av att det ursprungliga viktförhållandet isopropylalkohol
till natriumamoxicillin i den lösning som skall spraytorkas är
5:3 - 3:3.
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e -
t e c k n a t av att det ursprungliga viktförhållandet isopro-
pylalkohol till natriumamoxicillin i den lösning som skall spray-
torkas är 4:3.
5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e -
t e c k n a t av att koncentrationen av isopropanol i lösningen
är 10-20 vikt-%.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e - t e c k n a t av att den lösning som skall spraytorkas beretts genom suspendering av amoxicillintrihydrat i en blandning av vatten och isopropanol och tillsats därtill av tillräcklig mängd vattenlösning av natriumhydroxid för åstadkommande av fullständig upplösning.
7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t av att man använder 1,02-1,12 ekvivalenter natriumhydroxid per ekvivalent amoxicillin.
8. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t av att man använder 1,10 ekvivalenter natriumhydroxid per ekvivalent amoxicillin.
9. Förfarande enligt något av patentkraven 1-8, k ä n n e - t e c k n a t av att lösningen kyles till 5 - -10°C före spraytorkningen.
10. Förfarande enligt patentkravet 7 eller 8, k ä n n e t e c k - n a t av att lösningen kyles till 0°C före spraytorkningen.
11. Förfarande enligt patentkravet 9 eller 10, k ä n n e - t e c k n a t av att lösningen filtreras efter kylning och före spraytorkningen.
12. Förfarande enligt något av patentkraven 1-11, k ä n n e - t e c k n a t av att inloppstemperaturen i spraytorken är från 155 till 200°C.
13. Förfarande enligt något av patentkraven 1-12, k ä n n e - t e c k n a t av att spraytorkens utloppstemperatur är från 95 till 110°C.
14. Förfarande enligt något av patentkraven 1-12, k ä n n e - t e c k n a t av att spraytorkens utloppstemperatur är från 95 till 100°C.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 541 067 (C 07 D 499/16).