

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT



(11) 157660 B

(21) Patentansøgning nr.: 4132/79

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 31/43

(22) Indleveringsdag: 02 okt 1979

(41) Alm. tilgængelig: 04 apr 1980

(44) Fremlagt: 05 feb 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 okt 1978 NL 7809986 03 jan 1979 NL 7900021

(71) Ansøger: *Gist-Brocades N.V.; P.O. Box 1; 2600 MA Delft, NL

(72) Opfinder: Hayo de *Jonge; NL, Gerrit Jan *Sijbrands; NL, Jan Willem *Groenendaal; NL, Annita *Bagerman-Deetman; NL

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af natriumamoxicillin

(56) Fremdragne publikationer

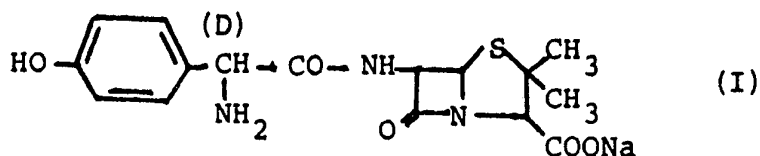
DK freml. skrift nr. 144273
DE freml. skrift nr. 2623835

(57) Sammendrag: 4132-79

Natriumamoxicillinpræparater, der let kan omdannes til stabile, passende injicerbare opløsninger, der er fri for kemikalier, som bevirker allergiske reaktioner, og hvilke præparater foruden natriumamoxicillin indeholder en lille mængde natriumhydroxid og eventuelt også en lille mængde natriumchlorid, fremstilles ved så hurtigt, men gradvist som muligt at sætte et overskud af natriumhydroxid til en suspension af amoxicillintrihydrat i vand, indtil amoxicillinet er fuldstændigt opløst, hvorefter eventuelt en del af overskuddet af basen straks neutraliseres med saltsyre, idet temperaturen holdes mellem 0° og 30°C, hvorefter den vundne opløsning steriliseres og fryses, og det vundne faste stof frysetørres i flasker eller i masseform.

DK 157660 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af natriumamoxicillin (I) med forbedret kvalitet, egnet for anvendelse i injektionspræparater, ved hjælp af en frysetørningsproces.



10

En sådan fremgangsmåde kendes fra for eksempel DK fremlæggesesskrift nr. 144.273, der beskriver en fremgangsmåde bestående i frysetørring af en opløsning af natriumamoxicillin i et opløsningsmiddelssystem indeholdende vand og som stabiliseringsmiddel mindst en sekundær eller tertiær alkanol med 4 eller 5 C-atomer, der er opløselig i vand ved 25°C i en mængde på mindst 5 vægtprocent, hvorhos fortrinsvis 4-50 vægtprocent af den sekundære eller tertiære alkanol er til stede.

Den tertiære alkanol er fortrinsvis t-butanol, men det angives, at opløsningsmiddelssystemet også kan indeholde små mængder af andre farmaceutisk acceptable opløsningsmidler, såsom primære alkoholer.

En ulempe ved disse præparater er tilstedeværelsen af for legemet fremmede opløsningsmiddelrester, der selv om de er toxicologisk acceptable kan give anledning til flere uønskede bireaktioner efter indgift af det endelige injektionspræparat. Indholdet af disse opløsningsmiddelrester kan andrage op til 6% i det tørre produkt.

Det er også kendt at fremstille krystallinske cephalosporiner, der er egnede for parenteral anvendelse, og som fremstilles ved frysetørring. Der kan f.eks. henvises til U.S.-patentskrift nr. 4.029.655 og navnlig til belgisk patentskrift nr. 861.135, der angår fremstilling af stabilt natriumcephalotinpulver til parenteral anvendelse ved frysetørring af en forud fremstillet opløsning af natriumcephalotin i en vandig opløsning indeholdende 2-10% alkohol eller acetone. Endvidere kan nævnes offent-

liggjort hollandsk patentansøgning nr. 7712823, der angår fremstilling af krystallinsk, let opløseligt natrium-cephazolin ved frysetørring af vandig opløsning indeholdende 2-25% alkanol, idet udgangsopløsningen afkøles

- 5 langsomt. De samme ulemper som de ovenfor nævnte gælder imidlertid for de således opnåede præparater.

På den anden side fremgår af en lang række patentpublikationer fra de senere år en kraftig aktivitet rettet mod efterforskningen af egnede amoxicillinpræparater, 10 der let kan omdannes til de sædvanlige, tilstrækkeligt stabile injektionsopløsninger, og som endvidere skal være tilstrækkeligt stabile i tør tilstand. Det fremgår af denne patentlitteratur, at den almindelige opfattelse hos fagfolk på området er, at det til fremstilling af inji- 15 cerbare præparater af amoxicillin ikke er muligt at anvende de sædvanlige fremgangsmåder, der anvendes til de tidligere udviklede semisyntetiske penicilliner, såsom ampicillin, uden yderligere foranstaltninger, der tager sigte på amoxicillinets klart afvigende kemiske og fysiske 20 egenskaber.

På den ene side er der derfor stillet alle mulige forslag med det formål at nå til en tilpasset fremstilling af præparater , der indeholder de sædvanlige alkalimetalsalte af amoxicillin og derivater deraf, og på 25 den anden side synes fagfolk på området tilbøjelige til at søge efter let omdannelige og let injicerbare præparater, der indeholder amoxicillinsalte med alternative kationer.

For eksempel er der i offentliggjort hollandsk patentansøgning nr. 7509701 beskrevet en fremgangsmåde til 30 fremstilling af cholinsaltet og N-methyl-D-glucaminsaltet af amoxicillin ved i og for sig kendte fremgangsmåder, mens der i offentliggjort hollandsk patentansøgning nr. 7509698 er beskrevet fremstilling af argininsaltet 35 af amoxicillin. Disse salte af amoxicillin skal føre til ikke-toxiske, parenteralt anvendelige former af amoxicillin under bevaring af de antibiotiske egenskaber. Endvidere er det på side 1 udtrykkeligt an-

ført, at amoxicillin selv såvel som dets salte, der er hidtil kendt, ikke kan anvendes parenteralt på tilfredsstillende måde. Også i eksempel 4 af offentliggjort japansk patentansøgning nr. 51.032.723 er beskrevet fremstilling af en egnet injicerbar opløsning indeholdende amoxicillin og natriumsaltet af glycin.

I for eksempel offentliggjort tysk patentansøgning nr. 2.540.523 er beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af salte af D- α -carboxyamino-p-hydroxybenzylpenicillin ligeledes med det formål at fremstille tilfredsstillende injicerbare amoxicillinpræparater. Også på side 2 af nævnte ansøgning er det imidlertid udtrykkeligt anført, at fremstilling af injicerbare amoxicillinpræparater har vist sig langt mere vanskelig end oprindeligt ventet af fagfolk, hvilket formodentlig skyldes instabiliteten af amoxicillinholdige opløsninger, forårsaget af dekomponeringen af amoxicillinsalte i vandige opløsninger.

Ifølge sidstnævnte patentansøgning skal der fortrinsvis anvendes blandinger af natriumsaltet af amoxicillin og dinatriumsaltet af D- α -carboxyamino-p-hydroxybenzylpenicillin.

I offentliggjort hollandsk patentansøgning nr. 7602180 er beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af et injicerbart præparat af amoxicillin, hvilket præparat viser god stabilitet og tåles godt ved indgift af en færdig injicerbar opløsning. Dette præparat er sammensat af et pulver, der let kan omdannes til et injicerbart præparat ved tilsætning af en vandig bærer. Pulveret består af fine partikler af amoxicillintrihydrat, belagt med et dispergeringsmiddel, idet forholdet mellem amoxicillintrihydrat og dispergeringsmiddel ligger fra 1000:1 til 20:1. De fine partikler skal have en diameter på fra 2 μm til 20 μm i gennemsnit, mens mindst 95% skal have en diameter beliggende mellem 0,5 μm og 50 μm , hvorhos fra 10 op til 100% af overfladen skal være belagt med dispergeringsmiddel. Som dispergeringsmiddel er foreslået en blanding af forbindelser indeholdende mindst ét

polymermateriale, der er opløseligt i vand og har en gennemsnitlig molekylvægt på fra 6000 til 40.000, såsom polyvinylpyrrolidon, vinylpyrrolidon/vinylacetat-copoly-
5 mere, natriumcarboxymethylcellulose, polyvinylalkohol, dextran og natriumalginat og fortrinsvis polyvinylpyrrolidon, og et befugtningsmiddel, såsom lecithin, phospholipid, sorbitanfedtsyreestre og navnlig lecithin.

Af de samme grunde har der været forsket i retning
10 af kemisk modificerede amoxicillinderivater, der dekomponerer i legemet på en sådan måde, at amoxicillin gendannes. I denne sammenhæng kan henvises til U.S.-patentskrift nr. 4.035.381 og offentliggjort hollandsk patentansøgning nr. 7701480.

15 Som resultat af forskning og forsøg er der nu overraskende fundet en fremgangsmåde til fremstilling af natriumamoxicillinpræparater med relativt høj renhed og relativt god stabilitet, og som let kan omdannes til stabile, let injicerbare opløsninger, fri for kemikalier,
20 der fremkalder allergiske reaktioner, opfindelsen angår således en fremgangsmåde til fremstilling af natriumamoxicillinpræparater, der let kan omdannes til passende injektionsopløsninger, ved hjælp af frysetørring, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at et overskud af natriumhydroxid på 9 til 15 mol% over det, der er
25 nødvendigt for at danne natriumamoxicillin, tilsættes gradvis, men så hurtigt som muligt, til en suspension af amoxicillintrihydrat i vand under kraftig omrøring indtil amoxicillinet er fuldstændigt opløst, hvorefter
30 en del af overskuddet af natriumhydroxid neutraliseres med en saltsyreopløsning så hurtigt som muligt, indtil der foreligger et overskud af natriumhydroxid på 3 til 5 mol%, idet temperaturen holdes mellem 0 og 30°C, hvorefter den opnåede opløsning sterilfiltreres, fryses og
35 og frysetørres.

Den omhandlede fremgangsmåde har vist sig at være værdifuld, navnlig under betingelser hvor opløseliggørelse af amoxicillin er vanskelig eller sker langsomt.

Når chargerne er relativt store, eller når koncentrationerne er relativt høje, opnås en klar opløsning meget hurtigt, forudsat at der benyttes et stort udgangsoverskud af natriumhydroxid.

Derefter bliver overskuddet af base straks neutraliseret partielt ved tilsætning af saltsyreopløsning for at forhindre let ødelæggelse af penicillinet.

Udgangsmængderne af amoxicillintrihydrat, natriumhydroxid og saltsyre vælges fortrinsvis således, at koncentrationen af natriumamoxicillin i den opløsning, der skal fryses, er på 2,5-15 vægt%, fortrinsvis højst 5 vægt%.

Det vil forstås, at amoxicillinopløsningen derefter må filtreres, fryses og frysetørres i hætteflasker eller i massetilstand under aseptiske betingelser.

Hvis opløsningen fryses og frysetørres i hætteflasker, anvendes fortrinsvis injektionsflasker og gummipropper, der er særligt konstruerede for frysetørring. Flaskerne fyldes på en sådan måde, at de indeholder en mængde på 0,10-5 g og fortrinsvis 0,25, 0,5 og 1 g af det tørre endelige natriumamoxicillinpræparat.

Frysningen og frysetørringen kan gennemføres ved anvendelse af udstyr, der er almindeligt benyttet til disse formål, såsom et Sec.Froid SA CH-1024 lyolab-D-laboratoriefrysetørringsudstyr eller et Leybold-produktionsfrysetørringsudstyr. Det vil forstås, at frysningen også kan foregå uden for det egentlige frysetørringsudstyr.

Med henblik på frysningen bliver den vundne amoxicillinopløsning fortrinsvis afkølet i 0,5-2,5 timer til fra -20°C til -70°C og navnlig afkølet i 0,5-1,0 time til fra -20°C til -30°C ved atmosfæretryk. Derefter reduceres trykket til 9,0-12,0 N/m^2 og fortrinsvis til 10N/m^2 , og temperaturen hæves langsomt til 0°C i løbet af 24-30 timer og fortrinsvis ca. 25 timer, mens vakuumet langsomt stiger til ca. 8N/m^2 . Herefter hæves temperaturen ved opvarmning til stuetemperatur i 4-5 timer, mens

trykket holdes ved 8N/m^2 .

Ifølge en alternativ og mere foretrukket udførelsesform for den foreliggende fremgangsmåde kan frysningen og frysetørringen af opløsningen af amoxicillinet efter sterilfiltreringen også finde sted i massetilstand ved udhældning af denne opløsning under aseptiske betingelser på f.eks. rustfri stålbacker eller plader af steriliseret formstoffolie båret af en steriliseret metalramme og beg-
10 ge med en opretstående kant med en højde på op til 4 cm.

Formstoffolien er anbragt på en sådan måde, at der opnås optimal kontakt mellem opløsningen og tørrepladerne. Det endelige niveau for væsken kan være på 0,5 til 3 cm og er fortrinsvis ca. 1 cm. Tørrepladerne i frysetørringsudstyret er fortrinsvis forud afkølet til en temperatur på fra -25°C til -50°C og fortrinsvis til ca. -40°C .
15

Frysetørringsudstyrets kølekapacitet skal vælges stor nok til at fryse opløsningen, der har et niveau på 0,5 til 3 cm og fortrinsvis 1 til 2 cm, i løbet af 60-
20 30 minutter og fortrinsvis i løbet af 50-40 minutter til en temperatur på fra -10°C til -30°C og fortrinsvis fra -15°C til -20°C . Tidsrummet mellem suspenderingen af amoxicillintrihydratet og lukningen af frysetørringsudstyret efter indbringning af flaskerne eller udhældning af opløsningen på pladerne andrager fortrinsvis højst 30 mi-
25 nutter, mens den tid, der er nødvendig for fremstillingen af opløsningen, filtrering, fyldning på flasker og/eller indbringning af opløsningen i frysetørringsudstyret og frysning fortrinsvis ikke andrager mere end 90 minutter.
30

Det vil forstås, at frysningen også kan foregå uden for det egentlige frysetørringsudstyr. Ifølge et specifikt eksempel på udførelsesformer for den alternative frysetørring i massetilstand, som beskrevet ovenfor, til-
35 kobles kondensatoren, og trykket sænkes i tørringsrummet til ca. 100N/m^2 , så snart som isdannelse indtræder, og temperaturen af produktet er sænket til ca. -10°C .

Efter 0,5-2 timer ved samme tryk frakobles afkølingen af pladerne, og opvarmeren for tørrepladerne tilkobles, hvorved temperaturen af opvarmningsvæsken hæves
5 langsomt og lineært i løbet af 60 minutter til stuetemperatur. Den påfølgende tørringsperiode andrager 20-40 timer og fortrinsvis ca. 30 timer. Under hele frys- og frysetørrings-processen registreres temperaturen af produktet, af varmegæsken for pladerne, af tørrepladerne
10 selv og af kondensatoren og trykket i tørringsrummet og i kondensatoren.

Eftertørringen kan for eksempel finde sted over 5-8 timer ved en temperatur på 30°C for tørrepladerne.

Vakuomet i tørringsrummet elimineres ved tilførsel
15 af tørt nitrogen, der er filtreret gennem et 0,2 µm filter, hvorefter det tørrede natriumamoxicillin fjernes fra tørringsrummet og lagres under nitrogen ved en temperatur på 0-10°C under aseptiske betingelser.

Til sidst formales det opnåede natriumamoxicillin
20 under aseptiske betingelser til en partikelstørrelse, ved hvilken en sigte på 2 mm kan passeres, hvorefter mængder på 250, 500 eller 1000 mg fyldes i steriliserede injektionsflasker under tørre og aseptiske betingelser, hvorefter flaskerne lukkes og forsegles på sædvanlig måde.

25 Det har overraskende vist sig, at der kan fremstilles natriumamoxicillinpræparater, både i form af et tørt præparat og i form af en opløsning, der indeholder 4,5-3,0 vægtprocent og fortrinsvis ca. 3,5 vægtprocent dekomponeringsprodukt, og som viser en forbedret
30 stabilitet, ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, uden at stabiliseringsmidler eller organiske opløsningsmidler, der kan forårsage uønskede bivirkninger, er til stede.

Ifølge den alternative udførelsesform for den om-
35 handlede fremgangsmåde med forud fyldte flasker fremstilles fortrinsvis flasker indeholdende 0,5 g af det endelige tørre præparat ved at fylde flaskerne med 10 ml af en 5 vægtprocents natriumamoxicillinopløsning, fryse og frysetørre, eller der fremstilles flasker indeholdende 1,0 g

af det endelige præparat ved at fylde flaskerne med 20 ml af en 5 vægtprocents opløsning af natriumamoxicillin, fryse og frysetørre.

- 5 Pr. 500 mg natriumamoxicillinpræparat foreligger der i det endelige præparat 5-12 mg og fortrinsvis 7-8 mg natriumchlorid.

Det skal anføres, at det for eksempel fra tysk patentskrift nr. 2623835 er kendt at fremstille natrium-
10 ampicillin ved frysetørring ved at sætte en vandig opløsning af en ækvimolær mængde eller en mængde på op til 10% i underskud af natriumhydroxid, natriumbicarbonat eller natriumcarbonat til en vandig suspension af ampicillin ved en temperatur på højst 4°C på en så-
15 dan måde, at der ikke lokalt forekommer nogen for høj koncentration af basen, øjeblikkeligt sterilfiltrere den opnåede opløsning og fryse og lyofilisere filtratet.

Selv om det ikke ville være urimeligt at prøve en til ampicillin anvendelig fremgangsmåde på amoxicillin,
20 lin, ville det under hensyn til de velkendte forskelle i kemiske og fysiske egenskaber mellem ampicillin og amoxicillin ikke være muligt for fagmanden at forudsige, at en til fremstilling af natriumampicillin anvendelig fremgangsmåde kunne anvendes på analog måde til frem-
25 stilling af praktisk taget rent natriumamoxicillin. Hvor så mange forsøg allerede havde slået fejl eller kun havde ført til middelmådige resultater, er det ikke længere rimeligt at tale om at kunne forudsige en ny fremgangsmådes egnethed.

30 Hverken de forestillinger, som fagfolk som antydet tidligere har gjort sig om denne teknik på penicillin-
linkemiens område, eller de antydninger, som findes i tysk patentskrift nr. 2.623.835, der angiver, at højst en ækvimolær mængde af natriumhydroxid skulle tilføres,
35 og at anvendelse af lokalt overskud af base skulle undgås, kunne bibringe fagmanden den ide at anvende større mængder natriumhydroxid end de, der synes strengt nødvendige. Dette kunne heller ikke anses for nærliggende på baggrund af indholdet i f.eks. Canadian Journal of

Pharmaceutical Sciences 12 (1977) nr. 3, side 83,
højre spalte, hvoraf det synes at fremgå, at pH for den
maksimale stabilitet af amoxicillin er 5,77, og at
5 dekomponeringshastigheden ikke synes at stige, førend
pH er bragt under 5,5 eller over 6,5, mens de optimale
betingelser for stabilitet af vandige opløsninger af
amoxicillin skulle ligge inden for området fra pH 5,8
til 6,5 under anvendelse af en citratpuffer, hvorimod
10 et pH på 8-9 midlertidigt nås ved fremgangsmåden
ifølge den foreliggende opfindelse.

De ved den omhandlede fremgangsmåde opnåede
præparater kan omdannes til de ønskede injektionsop-
løsninger ved i og for sig kendte fremgangsmåder.
15 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives
nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

20 64,5 mmol (27,06 g) Amoxicillintrihydrat blev sus-
penderet ved hjælp af en Ila-homogenisator af typen X-
1020 ved en temperatur på 20-25°C i løbet af 5 minutter
og i ca. 350 ml sterilt pyrogenfrit vand. 74,2 mmol (2,97
g) natriumhydroxid i 50 ml sterilt pyrogenfrit vand blev
25 tilsat dråbevis under kraftig omrøring i løbet af 5 mi-
nutter. Den klare opløsning blev straks neutraliseret med
6,45 mmol (12,9 ml 0,50N) saltsyre. Opløsningen blev
overført til en målekolbe på 500 ml, og sterilt pyrogen-
frit vand blev tilsat for at indstille på det nøjagtige
30 volumen. Opløsningen blev filtreret bakteriefri under a-
septiske betingelser ved hjælp af for eksempel et Sarto-
rius-filterudstyr af typen 16245 af rustfrit stål udsty-
ret med et Sartorius-membranfilter med en porestørrelse
på 0,2 µm af typen 11307 forbundet til en Sartorius-luft-
35 kompressor af typen AL-17. Portioner på 10 ml af den fil-
trerede opløsning blev fyldt i 20 ml's injektionsflasker
ved hjælp af en Brand-automat af typen 7050-15 under a-
septiske betingelser. Temperatursensorer hørende til Sec.
Froid-frysetørringsudstyr af typen lyolab-D blev fast-

gjort i tre flasker. Flaskerne blev forsynet med gummi-propper, der var særligt beregnede til frysetørring. De fyldte flasker blev overført til én af tørringsrummets tre tørreplader, efter at pladerne var indstillet på en temperatur på fra -20° til -25°C ved hjælp af frysebadet, hvorhos tørringsrummet blev gennemstrømmet med ca. 600 l/time af luftformig nitrogen, der var filtreret gennem $0,2\text{ }\mu\text{m}$ filter. En temperatursensor blev forbundet i den tørreplade, på hvilken flaskerne var anbragt. Under hele den følgende proces blev temperaturen af de tre flasker og af tørrepladen registreret ved hjælp af en Sec.Froid-registrator.

I fig.1 på tegningen er forløbet af henholdsvis temperaturen af produktet, temperaturen af tørrepladen og det absolutte tryk som funktion af tiden anført fra starten af frysningen for et karakteristisk eksempel på den foreliggende fremgangsmåde. Temperaturforløbet for produktet er angivet ved kurve (a), temperaturforløbet for tørrepladen er angivet ved kurve (b), og forløbet af det absolutte tryk er angivet ved kurve (c).

Punkt (1) på kurve (c) angiver tilkoblingen af vakuumpumpen, mens punkt (2) på kurve (b) angiver tilkoblingen af opvarmningen af tørrepladen.

Efter at isdannelse i flaskerne var indtrådt, og temperaturen i løbet af 1 time var faldet til -20°C , blev tørringsrummet evakueret, efter at nitrogentilførslen var standset, og kondensatoren blev tilkoblet.

Afkølingen af tørrepladerne blev frakoblet, hvorved disse plader langsomt fik stigende temperatur. Tørreperioden tog ca. 24 timer. Termostaten for pladeopvarmningen blev tilkoblet, efter at produkttemperaturen var steget til over 10°C og var blevet den samme som pladetemperaturen, og efter at is i flaskerne ikke kunne ses. Temperaturen af termostaten blev indstillet til 30°C , og tørring blev gennemført over ca. 5 timer. Termostaten, vakuumpumpen og afkølingen af kondensatoren blev frakoblet, og vakuummets i tørringsrummet blev elimineret ved tilførsel af nitrogen filtreret gennem et $0,2\text{ }\mu\text{m}$ filter. Flaskerne

blev lukket i frysetørringsudstyret. Efter fjernelse fra frysetørringsudstyret blev flaskerne forseglet med aluminiumsfoldekapsler ved hjælp af en Fermipress-håndkapslingsanordning type H-207.

5 De herved vundne charger blev derefter analyseret med hensyn til indhold af natriumamoxicillin, indhold af dekomponeringsprodukter, vandindhold, indhold af natriumchlorid, opløsningens klarhed, opløsningens pH, IR-spektrum og PMR-spektrum.

10 Analyseresultater for den fremstillede portion var følgende:

indhold (mikrobiologisk) af natriumamoxicillin	93,3%
indhold (mercurimetrisk) af natriumamoxicillin	94,4%
indhold af dekomponeringsprodukter (mercurimetrisk)	3,6%

15 opløselighed: 10%'s vægt/volumen opløsning i vand

forblev klar i mindst 1 time

pH af frisk fremstillet opløsning i vand (10%'s

vægt/volumen)	8,7
---------------	-----

vandindhold (Karl Fischer)	2,2%
----------------------------	------

20 Strukturen af natriumamoxicillin blev bekræftet ved IR- og PMR-spektre.

Eksempel 2

Ved i det væsentlige samme fremstillingsmetode som i Eksempel 1 blev der fremstillet flere charger af natriumamoxicillinkompositioner, idet en række parametre blev
25 varieret sammenlignet med de i Eksempel 1 benyttede.

De ifølge Eksempel 1 og 2 opnåede resultater er samlet i nedenstående tabel samt i fig. 1, 2 og 3.

Analyseresultater for prøvecharger (efter frysetørring).

Charge - Mængde	Temp. ved opløsningsfrastilling °C	Overskud af NaOH før neutralisering mol %	Overskud af NaOH efter neutralisering mol %	Natrium-amoxicillin (mercurimetrisk best.) %	Natrium-amoxicillin (teoretisk) %	Dek. produkter (mercurimetrisk bestemt) %	Wand-indhold %	10%'s opløsning (vægt/volumen)	Målt pH
A 20 flasker à 0,5 g	20-25	15	5	94,3	95,8	3,6	2,2	klar	8,7
D 10 flasker à 1 g	20-25	15	5	-	-	-	-	uklar	8,75
G 50 flasker à 0,5 g	20-25	15	5	95,8	95,8	3,3	2,3	klar	8,7

Den karakteriserende amoxicillinstruktur for alle undersøgte charger kunne bekræftes ved IR- og PMR-spektre.

I fig. 2 er vist stabiliteten af en 5 vægtprocents og en 10 vægtprocents opløsning af natriumamoxicillin forud for frysning og frysetørring som funktion af tiden, idet kurven (d) angår en 10 vægtprocents opløsning af natriumamoxicillin, og kurven (e) angår en 5 vægtprocents opløsning. Langs akserne er afsat procenten af dekomponeringsprodukter, målt ved mercurimetrisk titrering, og tiden.

I fig. 3 er vist stabiliteten af det frysetørrede natriumamoxicillin opløst i vand, som funktion af tiden, idet kurve (f) angår en 20 vægtprocents opløsning, kurve (g) angår en 10 vægtprocents opløsning, og kurve (h) angår en 5 vægtprocents opløsning.

Langs akserne er afsat procenten af dekomponeringsprodukter målt ved mercurimetrisk titrering, og tiden.

Det frysetørrede udgangspræparat anvendt til fig.3 blev fremstillet ved at suspendere amoxicillintrihydrat i vand ved stuetemperatur efterfulgt af tilsætning af et 15 mol% overskud af natriumhydroxid, neutralisering med en saltsyreopløsning til et 5 mol% overskud af natriumhydroxid, filtrering af den opnåede opløsning ved hjælp af et 0,2 μ m filter og indfyldning i F 20-flasker af 10 ml af en 5 vægtprocents opløsning af natriumamoxicillin efterfulgt af frysning og frysetørring.

Flaskerne indeholdende det frysetørrede præparat blev lagret ved 5°C i 10 uger.

Eksempel 3

2,58 mol (1082 g) amoxicillintrihydrat blev suspenderet ved 20-25°C i løbet af 10 minutter ved hjælp af en Vibro Mischer i ca. 12,5 liter pyrogenfrit vand. 2,97 mol (119 g) Natriumhydroxid i 2 liter pyrogenfrit vand blev tilsat med en hastighed på ca. 380 ml/minut under kraftig omrøring. Den klare opløsning blev straks derefter neutraliseret med 0,26 mol (516 ml 0,50N) saltsyre. Opløsningen blev indstillet med pyrogenfrit vand på 20,0 liter (20,28 kg) og blandet. Opløsningen blev filtreret under aseptiske betingelser ved hjælp af et Seitz-filter

med 9 EKS-plader på 20 x 20 cm. Filtratet blev opsamlet under aseptiske betingelser i 4 liters flasker. Opløsningen blev under aseptiske betingelser overført på steriliseret formstoffolie, der var fastgjort på tørrepladerne, og temperatursensorer blev fastgjort, og tørringsrummet blev lukket. Folien var forud fastgjort på tørrepladerne og havde en opstående kant med en højde på 4 cm understøttet af en steriliseret metalramme, hvorhos folien var fastgjort på en sådan måde, at der blev opnået optimal kontakt mellem opløsningen og tørrepladerne. Tørrepladerne i frysetørringsudstyret var fortrinsvis forud afkølet til en temperatur på -40°C . Frysetørrerens frysekapacitet var valgt tilstrækkelig stor til at indfryse opløsningen, med et niveau på ca. 1 cm, i løbet af 60 minutter til -10°C . Tidsrummet mellem suspenderingen af amoxicillin-trihydratet og lukningen af frysetørringsudstyret efter udhældning af opløsningen på pladerne oversteg ikke 30 minutter. Såsnart der forekom isdannelse, og temperaturen af produktet var sænket til ca. -10°C , blev kondensatoren tilkoblet, og trykket i tørringsrummet blev sænket til 1 Torr. Efter at trykket i tørringsrummet var holdt 1 time ved 1 Torr, blev afkølingen af pladerne frakoblet. Opvarmning af tørrepladerne blev tilkoblet, hvorved temperaturen af opvarmningsudstyret langsomt og lineært steg til 25°C i løbet af 60 minutter. Under tørringsperioden, der tog ca. 35 timer, blev temperaturen af produktet, opvarmeren for pladerne, selve tørrepladerne og kondensatoren og trykket i tørringsrummet og i kondensatoren registreret. Ved at måle trykforskellene mellem tørringsrummet og kondensatoren fremkommet under kort lukning af forbindelsen mellem tørringsrummet og kondensatoren blev det bestemt, hvornår produktet var praktisk taget tørt. Eftertørringsprocessen ved hjælp af en diffusionspumpe blev startet og tog 6 timer. Samtidigt blev opvarmningen af tørrepladerne indstillet på 30°C . Vakuummet i tørringsrummet blev elimineret ved tilførsel af tørt nitrogen, filtreret gennem et steriliseret 0,2 μm filter. Det tørrede natriumamoxicillin blev

fjernet fra tørringsrummet og lagret under nitrogen ved 5°C under aseptiske betingelser.

Ved den foregående proces blev tre yderligere charger af natriumamoxicillin frysetørret. De fire charger på 1 kg blev formalet ved hjælp af et formalingsudstyr, såsom en Peppink-mølle under aseptiske betingelser, indtil en sigte på 2 mm kunne passeres. Chargerne blev samlet, og mængder på 250, 500 eller 1000 mg blev anbragt i steriliserede injektionsflasker ved hjælp af for eksempel et Hofflicher Karg-påfyldningsudstyr under tørre og aseptiske betingelser. Under de samme betingelser blev flaskerne forsynet med steriliserede gummipropper og forseglet med aluminiumsfoldekapsler.

Analyseresultaterne for den fremstillede samlede charge var følgende:

15	indhold (mikrobiologisk) af natriumamoxicillin	931 µg/mg
	indhold (mercurimetrisk) af natriumamoxicillin	94,1%
	indhold (mercurimetrisk) af dekomponeringsprodukter	3,7%
	opløselighed: 10%'s vægt/volumen opløsning i vand	
	forblev klar i mindst 1 time	
20	pH af frisk fremstillet opløsning i vand,	
	10%'s vægt/volumen	8,8
	vandindhold (Karl Fischer)	2,9%

Eksempel 4

25 2,58 mol (1083 g) Amoxicillintrihydrat indeholdende mindre end 1 vægtprocent dekomponeringsprodukter blev ved 20-25°C i løbet af 10 minutter under kraftig omrøring ved hjælp af en Vibro Mischer suspenderet i ca. 14 liter pyrogenfrit vand. En natriumhydroxidopløsning indeholdende 118,7 g i 2 liter pyrogenfrit vand blev derefter tilsat med en hastighed af 350 til 400 ml/minut, en del af natriumhydroxidet blev straks neutraliseret ved tilsætning af 500 ml 0,50N saltsyre i løbet af ca. 1 minut under kraftig omrøring, hvilket førte til et slutoverskud af natriumhydroxid på ca. 5 mol%. Den klare opløsning blev derefter indstillet til en total vægt på 20,3 kg med pyrogenfrit vand under omrøring, og pH målt.

Opløsningen blev filtreret under aseptiske betingelser ved hjælp af et Seitz-filter med 9 EKS-plader på 20 x 20 cm. Filtratet blev indsamlet under aseptiske betingelser og overført til 12 forud afkølede og steriliserede rustfri stålbakker, idet hver 5 bakke indeholdt 1666 ml opløsning, hvorhos væskenniveauet i bakken var ca. 1 cm, og bakkerne blev placeret i tørringsrummet (to bakker på én tørreplade) af et frysetørringsudstyr. Temperatursensorerne blev fastgjort, og tørringsrummet blev lukket. Tørrepladerne i frysetørringsudstyret var fortrinsvis forud afkølet i løbet af tre ti- 10 mer til en temperatur på fra -40°C til -45°C . Frysetørringens frysekapacitet skulle vælges stor nok til at indfryse opløsningen, med et niveau på ca. 1 cm, i løbet af 60 15 minutter til -10°C . Tidsrummet mellem suspenderingen af amoxicillintrihydratet og lukningen af frysetørringsudstyret efter udhældning af opløsningen oversteg ikke 30 minutter. Så snart en isdannelse var indtrådt under frysning ved atmosfæretryk til en af sensorerne indiceret 20 temperatur på fra -40° til -45°C , blev kondensatoren tilkoblet, og trykket i tørringsrummet blev sænket til 0,3 Torr, mens afkølingen af pladerne blev fortsat. Pladerne blev afkølet yderligere i 1 time, hvorefter temperaturen af opvarmningsvæsken blev hævet til $+45^{\circ}\text{C}$ i løbet af to 25 timer. Tørringsprocessen blev fortsat, indtil produktet var praktisk taget tørt.

Eftertørringsprocessen ved hjælp af en diffusionspumpe blev startet og tog ca. 6 timer. Vakuummet i tørringsrummet blev elimineret ved tilførsel af tørt nitrogen, filtreret gennem et steriliseret 0,2 μm filter. Det 30 tørrede natriumamoxicillin blev fjernet fra tørringsrummet og lagret under nitrogen ved 5°C under aseptiske betingelser i dobbeltvæggede formstofbeholdere, og prøver fra hver plade blev udtaget til analytisk kontrol af den 35 ønskede sterilitet.

Under tørringsperioden, der tog ca. 30 timer, registreredes temperaturen af produktet, af opvarmeren for pladerne, af selve tørrepladerne og af kondensatoren så-

vel som trykket i tørringsrummet og i kondensatoren.

Ved at måle trykforskellene mellem tørringsrummet og kondensatoren frembragt under kort lukning af forbindelsen mellem tørringsrummet og kondensatoren bestemtes, hvornår produktet var praktisk taget tørt.

Ved den foregående proces blev portioner på 1 kg fremstillet. Disse portioner blev formalet ved hjælp af en Peppink-mølle under aseptiske betingelser, indtil en sigte på 2 mm kunne passeres.

Mængder på 250, 500 eller 1000 mg blev indbragt i steriliserede injektionsflasker ved hjælp af et Hoffli-cher og Karg-indfyldningsudstyr under tørre og aseptiske betingelser. Under de samme betingelser blev flaskerne forsynet med steriliserede gummipropper og forseglet med aluminiumsfoldekapsler.

Analyseresultaterne for en således fremstillet portion var følgende:

	indhold (mercurimetrisk) af dekomponeringsprodukter	4,3%
	opløselighed: 10%'s vægt/volumen opløsning i vand	
20	forblev klar i mindst 1 time, mens den frisk fremstillede opløsning var klar som vand	
	farve af frisk fremstillet opløsning i vand, 10%'s vægt/volumen	< Y 5
25	pH af frisk fremstillet opløsning i vand, 10%'s vægt/volumen	8,75
	farve af frisk fremstillet opløsning i vand, 20%'s vægt/volumen	< Y 5
	pH af frisk fremstillet opløsning i vand, 20%'s vægt/volumen	8,78
30	vandindhold (Karl Fischer)	3,85%

Eksempel 5

Ved nøjagtigt samme fremgangsmåde, som beskrevet i Eksempel 4, blev der fremstillet en portion på 1 kg natriumamoxicillin, for hvilken analyseresultaterne var følgende:

18

	indhold (mercurimetrisk) af dekomponeringsprodukter	3,5%
	opløselighed: 10%'s vægt/volumen opløsning i vand	
	forblev klar i mindst 1 time, mens	
	den frisk fremstillede opløsning	
5	var så klar som vand	
	farve af frisk fremstillet opløsning i vand,	
	10%'s vægt/volumen	< Y 6
	pH af frisk fremstillet opløsning i vand,	
	10%'s vægt/volumen	8,80
10	farve af frisk fremstillet opløsning i vand,	
	20%'s vægt/volumen	≤ Y 6
	pH af frisk fremstillet opløsning i vand,	
	20%'s vægt/volumen	8,88
	vandindhold (Karl Fischer)	3,3%

15

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af natrium-amoxicillinpræparater, der let kan omdannes til passende injektionsopløsninger, ved hjælp af frysetørring,

20 k e n d e t e g n e t ved, at et overskud af natriumhydroxid på 9-15 mol% over det, der er nødvendigt for at danne natriumamoxicillin, tilsættes gradvis, men så hurtigt som muligt, til en suspension af amoxicillintrihydrat i vand under kraftig omrøring, indtil

25 amoxicillinet er fuldstændigt opløst, hvorefter en del af overskuddet af natriumhydroxid neutraliseres med en saltsyreopløsning så hurtigt som muligt, indtil der foreligger et overskud af natriumhydroxid på 3 til 5 mol%, idet temperaturen holdes mellem 0 og 30°C,

30 hvorefter den opnåede opløsning sterilfiltreres, fryses og frysetørres.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at udgangsmængderne af amoxicillintrihydrat, natriumhydroxid og saltsyre vælges således, at koncentrationen af natriumamoxicillin i den opløsning, der skal

35 fryses, højst er 5 vægt%.

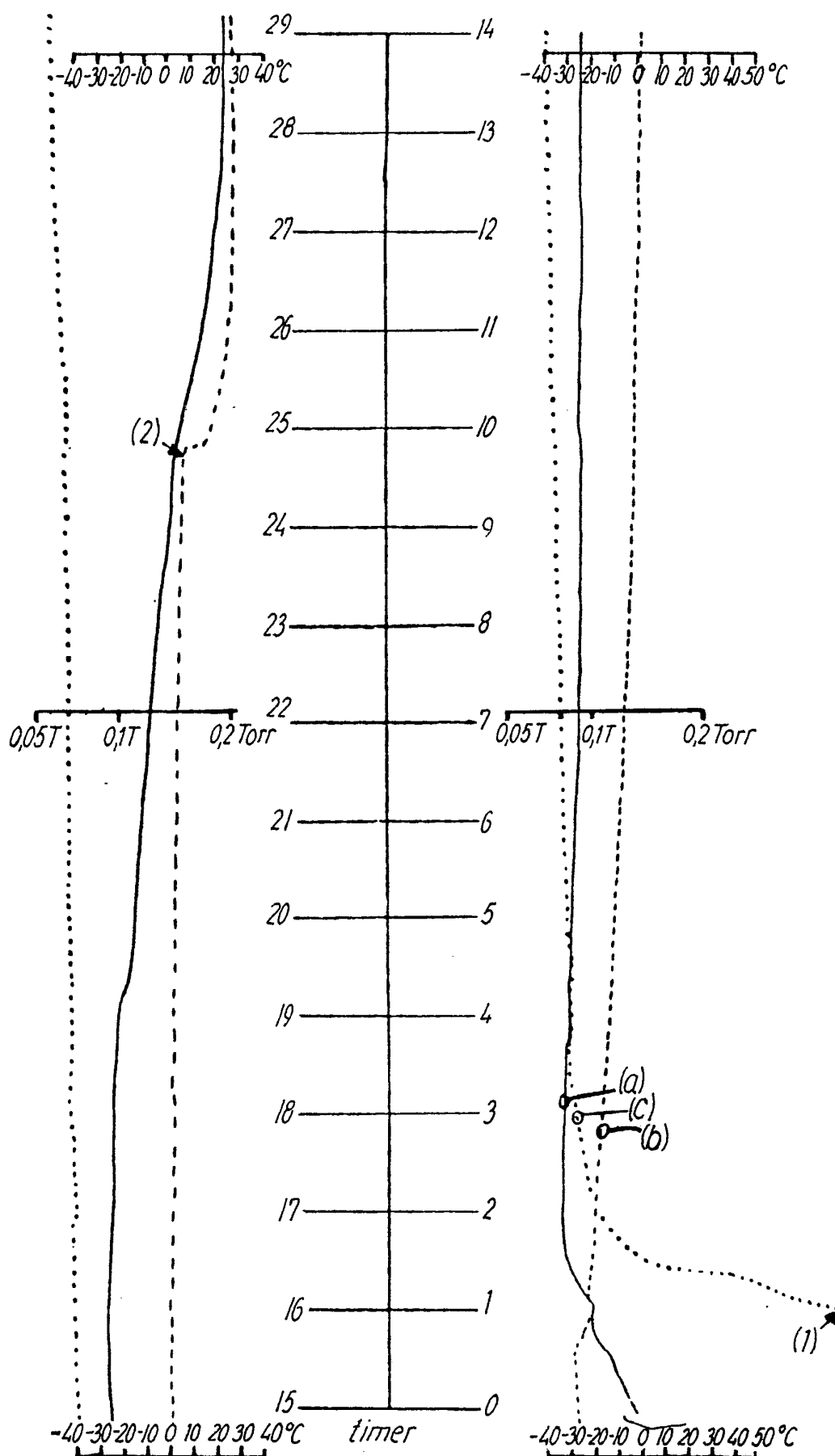


FIG. 1

FIG. 2

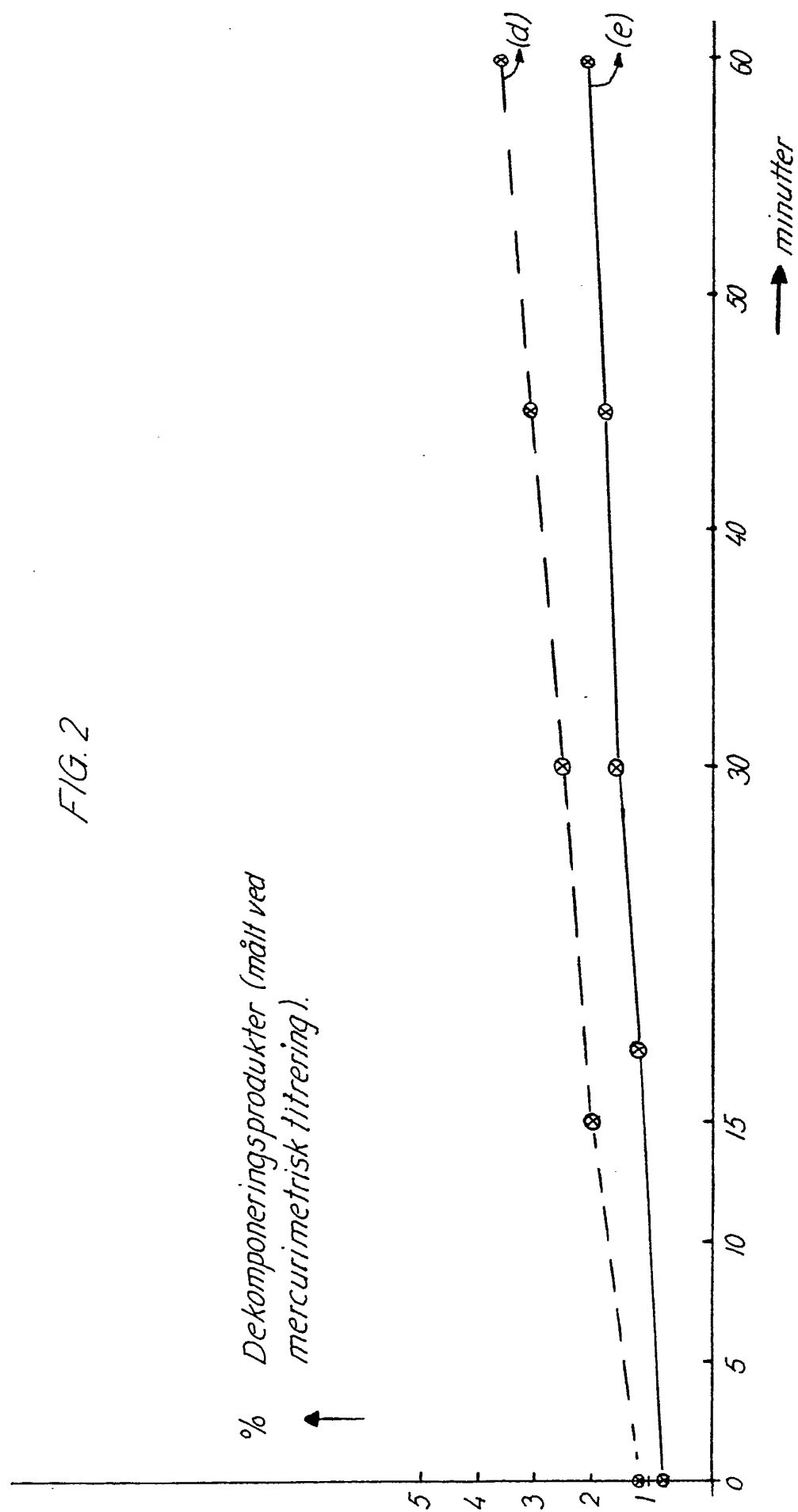


FIG. 3

