

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144566 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



- (21) Ansøgning nr. 3545/77 (51) Int.Cl.³ C 07 D 499/68
(22) Indleveringsdag 9. aug. 1977 C 07 D 499/16
(24) Løbedag 9. aug. 1977
(41) Alm. tilgængelig 11. feb. 1978
(44) Fremlagt 29. mar. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 10. aug. 1976, 33176/76, GB

(71) Ansøger BEECHAM GROUP LIMITED, Brentford, GB.

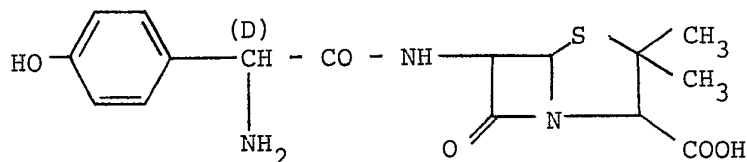
(72) Opfinder David Horace Sutton Shean, GB: John Robert Steel, GB.

(74) Fuldmægtig Plougmann & Vingtoft Patentbureau.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af
fast natriumamoxycillin.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af fast natriumamoxycillin.

I britisk patentskrift nr. 1.241.844 er bl.a. beskrevet amoxycillin og salte deraf. Amoxycillin, som er en penicillin med formlen



er anerkendt som havende en høj grad af antibakteriel virkning med bredt spektrum. En af de store fordele ved amoxycillin ligger i, at det absorberes godt efter oral administration, men det er undertiden ønskeligt at administrere det parenteralt. Det er muligt

DK 144566 B

at anvende de i britisk patentskrift nr. 1.241.884 beskrevne metoder til fremstilling af natriumamoxycillin, som derefter kan opløses i sterilt, pyrogenfrit vand og anvendes som et injicerbart præparat. Den tidligere beskrevne metode til fremstilling af natriumamoxycillin har imidlertid tendens til at give dårlige resultater med hensyn til udbytte og renhed, f.eks. på grund af forurening af penicilloinsyre eller dimere. Disse ulemper undgås ikke ved anvendelse af den kendte fremgangsmåde til fremstilling af saltet til anvendelse i injicerbare præparater, men det er klart, at det vil være fordelagtigt at have en fremgangsmåde, som kan føre til gode udbytter af et mere rent produkt, som har forbedret stabilitet og forbedret udseende ved rekonstitutionen. Der er nu fundet en sådan forbedret fremgangsmåde.

Den foreliggende opfindelse bygger på denne erkendelse og angår en fremgangsmåde til fremstilling af fast natriumamoxycillin, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at en opløsning af natriumamoxycillin i vandig isopropylalkohol spray-tørres.

Startkoncentrationen af natriumamoxycillin i den opløsning, som skal spray-tørres, ligger ifølge opfindelsen normalt i området mellem 5 og 25 vægt/vægtprocent, hensigtsmæssigt mellem 8 og 16 vægt/vægtprocent, f.eks. ved ca. 15 vægt/vægtprocent.

Startforholdet mellem isopropanol og natriumamoxycillin i den opløsning, som skal spray-tørres, ligger ifølge opfindelsen normalt på mellem 5:3 og 3:3 (vægt/vægt) og er fortrinsvis ca. 4:3 (vægt/vægt), da dette forhold giver et særlig acceptabelt produkt.

Forholdet mellem isopropanol og vand i den opløsning, som skal spray-tørres, er relativt uvæsentligt, når blot det muliggør dannelse af en homogen opløsning, da det antages, at det er forholdet mellem natriumamoxycillin og isopropanol, som fremkalder den anførte fordelagtige stabilitet. Mængden af vand og isopropanol i det dannede faste stof afhænger af den anvendte opløsning og af de driftsbetingelser, under hvilke spraytørringsapparatet køres, herunder tørringstemperaturen. Det har ifølge opfindelsen vist sig, at 10 - 20 vægt/vægtprocent isopropanol i den opløsning, som skal spray-tørres, er acceptabelt, og der foretrækkes ca. 12 - 17%, f.eks. ca. 15%.

Driften af spray-tørringsapparatet foretages under sædvanlige, ikke-ekstreme betingelser. Således skal der f.eks. undgås meget høje temperaturer, som er uegnede ved fremstillingen af farmaceutiske midler såsom penicillinsalte. På lignende måde skal spray-tørringsapparatet drives således, at i det væsentlige alt opløsningsmiddel fjernes, hvilket er normalt. Sådanne teknikker er rutine for fagfolk, der er fortrolige med spray-tørringsteknik. De ønskede resultater opnås normalt ved at drive spray-tørringsapparatet med en indgangstemperatur i området mellem 155 og 200°C og med en udgangstemperatur i området mellem 95 og 110°C, f.eks. 95 - 100°C. Gennemstrømningshastigheden vælges således, at det resulterende natriumamoxycillin fremkommer som et tørt pulver. Dette opnås normalt ved at drive spray-tørringsapparatet under gennemstrømningsbetingelser, som fører til, at hele operationen er færdig på ikke over 1 time. Opholdstiden i tørrekammeret ligger normalt i området 1 - 2 sekunder. Den opløsning, som skal tørres, kan forstøves inde i tørreapparatet med en forstøverdyse eller med en centrifugalplade, men almindeligvis foretrækkes det at anvende en centrifugalplade, der drives med en sådan hastighed, at der fremkaldes en forstøvning med et overfladeareal i størrelsesordenen 1000 m²/liter for at muliggøre hurtig tørring på sædvanlig måde. Tørreapparatet drives således, at det endelige, tørrede pulver indeholder ikke over 1,5% isopropanol, fortrinsvis 0,1 - 1,0 vægt/vægtprocent isopropanol, f.eks. 0,2 - 0,8 vægt/vægtprocent isopropanol. Ved drift på denne måde fås et materiale, som indeholder mindre end 3 vægt/vægtprocent vand, sædvanligvis 0,4 - 2,8% vand, f.eks. 0,5 - 2,5% vand.

Det på denne måde fremstillede natriumamoxycillin har den fordel, at det kun indeholder få urenheder, f.eks. penicilloatet eller dimeren. Produktet kan yderligere rekonstitueres i vand til dannelsen af en opløsning, som har bedre stabilitet og udseende end hvad der fås ved at opløse tidligere kendte former af natriumamoxycillin i vand. Disse overraskende fordele muliggør, at produktet kan rekonstitueres til brug i vand eller saltvand, hvorved det ubekvemme behov for rekonstitution i vandigt ethanol eller lignende som be-

skrevet i britisk patentskrift nr. 1.463.563 undgås.

Den opløsning, som skal spray-tørres, kan fremstilles ved at suspendere i det væsentlige rent amoxycillin-trihydrat (fortrinsvis mindst 97% rent) i en blanding af vand og isopropanol og tilsætte en vandig opløsning af natriumhydroxid, indtil opløsningen er fuldstændig, hvorhos der dog undgås stort baseoverskud.

Den anvendte natriumhydroxidopløsnings koncentration ligger mellem 0,5 og 4N, hensigtsmæssigt mellem 1 og 3N, f.eks. ved ca. 2N.

Opløsningen af natriumhydroxid skal sættes til suspensionen med en sådan hastighed, at der undgås høje pH-niveauer (målt på sædvanlige pH-metere). F.eks. kan der anvendes en gradvis tilsætning, hvorved undgås pH-værdier på over 10, ved 15 - 35°C. Hastigheden er mere hensigtsmæssigt en sådan, at pH-værdien ikke overstiger 9,8. Den endelige pH-værdi i opløsningen skal være over 8,5 og mere hensigtsmæssigt over 9, f.eks. ca. 9,5. Tilsætningen af natriumhydroxidopløsningen kan bekvemt foretages i området mellem 15 og 35°C, men temperaturer på ca. 20 - 30°C er mere hensigtsmæssige, f.eks. ca. 25°C. Tilsætningen foretages særlig hensigtsmæssigt ved omrøring for at lette dannelsen af en homogen blanding, hvorved der undgås lokale pH-udsving. Almindeligvis er 1,02 - 1,12 ækvivalenter natriumhydroxid tilstrækkeligt til at opnå opløsning af amoxycillinet, men der anvendes særlig hensigtsmæssigt 1,08 - 1,11 ækvivalenter, fortrinsvis 1,10 ækvivalenter, natriumhydroxid.

Om ønsket kan en opløsning af natriumisopropoxid i isopropanol anvendes i stedet for natriumhydroxidopløsningen, men det foretrækkes at anvende natriumhydroxid.

Efter opløsning af amoxycillin-trihydratet skal opløsningen afkøles, f.eks. til en temperatur mellem ca. 5 og -10°C, mere hensigtsmæssigt til ca. 0°C. Før spray-tørringen skal opløsningen filtreres til fjernelse af partikulære (dvs. faste) stoffer.

Det faste natriumamoxycillin, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, indeholder normalt ikke mere end 6 vægt/vægtprocent nedbrydningsprodukter såsom penicilloat

eller dimer, og indholdet af sådant materiale vil sædvanligvis være under 5%, mere hensigtsmæssigt under 4%. Ved udøvelse af fremgangsmåden vil der imidlertid normalt fremstilles små mængder nedbrydningsstof, f.eks. optræder der normalt mindst 2% penicilloat og dimer.

Ved udførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen fås en fordelagtigt ren form af fast natriumamoxycillin, som indeholder mindre end 1,5 vægt/vægtprocent organisk opløsningsmiddelrest (nemlig isopropylalkohol), f.eks. 0,1 - 1,0 vægt/vægtprocent, fortrinsvis 0,2 - 0,8 vægt/vægtprocent, og mindre end 3 vægt/vægtprocent vand, f.eks. 0,5 - 2,5 vægt/vægtprocent, selv om der lettere opnås 2,5 - 3 vægt/vægtprocent.

Resten af isopropanol og vand på mere end henholdsvis 1,5% og 3% skal undgås, da de har tendens til at sænke produktets lagerstabilitet. De ovenfor anførte snævrere grænser foretrækkes, da de giver et produkt, som har forbedrede egenskaber.

Det ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede natriumamoxycillin kan også indeholde små mængder af andre urenheder, f.eks. natriumchlorid, som stammer fra urenheder i det oprindelige amoxycillin-trihydrat, der anvendes ved fremgangsmåden.

Af det ovenfor anførte fremgår det, at det ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede natriumamoxycillin er af usædvanlig høj renhed, normalt mindst 85 vægt/vægtprocent (absolut basis, dvs. natriumamoxycillin per se i produktet) og mere hensigtsmæssigt 87 - 90 vægt/vægtprocent.

Foruden de ovenfor beskrevne fordele som lagerstabilitet samt stabilitet og godt udseende efter rekonstitution har det rekonstituerede natriumamoxycillin i en 10%'s opløsning normalt en pH-værdi på mellem 8,5 og 9,3, navnlig mellem 8,7 og 9,1, hvilket letter tolerabiliteten hos patienten.

Dette materiale kan anvendes i rekonstituerede doser på f.eks. ca. 0,25 - 1,0 g ved opløsning i sterilt, pyrogenfrit vand på sædvanlig måde. Pulveret til rekonstitution kan opbevares forseglet i hætte-

glas, ampuller eller lignende på sædvanlig måde.

De rekonstituerede opløsninger fremkalder gode spids-blodniveauer efter administration ved injektion. Det ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede natriumamoxycillin har yderst lav toxicitet.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler:

Eksempel 1.

Fremstilling af natriumamoxycillin.

335 g amoxycillin-trihydrat suspenderes i en blanding af 810 ml destilleret, pyrogenfrit vand og 506 ml isopropanol. Suspensionen omrøres kraftigt, medens 425 ml 2N natriumhydroxidopløsning tilsættes i løbet af 5 minutter. Tilsætningen udføres ved en temperatur i området mellem 24 og 30°C. Opløsningen afkøles derefter hurtigt til 0°C og holdes ved denne temperatur i 5 minutter og filtreres. Det klare filtrat sterilfiltreres. Denne opløsning spray-tørres under anvendelse af en indgangstemperatur på 155 - 200°C og en udgangstemperatur på 95 - 100°C.

Spray-tørring med en centrifugalplade-ANHYDRO Laboratory Spray Dryer under disse betingelser og en førehastighed på 3 liter/time giver 0,3 kg spray-tørret natriumamoxycillin/time.

Den ovenfor anførte fremgangsmåde kan også anvendes med en indgangstemperatur på 195 - 200°C og en udgangstemperatur på 100 - 105°C. En passende pladehastighed er 45.000 omdrejninger/minut, og en passende luftgennemstrømningshastighed er 125 m³/time.

Det på denne måde fremstillede spray-tørrede natriumamoxycillin kan fyldes i hætteglas og ampuller på sædvanlig måde. Der skal undgås for megen håndtering i fugtig atmosfære.

[ANHYDRO fra Anhydro AS, Østmarken 8, 2860 Søborg].

Eksempel 2.

Fremstilling af natriumamoxycillin.

Klare filtrater som fremstillet på den i eksempel 1 beskrevne måde kan spray-tørres i en roterende plade "NIRO Atomizer Production Minor Spray-Dryer" med en fødehastighed på 10 liter/time, hvorved der fås 1,2 kg/time spray-tørret natriumamoxycillin. Med dette apparatur anvendes en indgangstemperatur på 155 - 165°C og en udgangstemperatur på 105 - 110°C, og forstøverhastigheden er 28.000 omdrejninger/minut.

[NIRO fra Niro Atomizer Ltd., Gladsaxevej 305, 2860 Søborg].

Den gennemsnitlige analyse for 40 batches natriumamoxycillin fremstillet ved denne fremgangsmåde er:

Natriumamoxycillin	89%
Vand	2,7%
Isopropylalkohol	0,7%
Penicilloat	5,6%
Dimer	

Ved rekonstitution har dette materiale en pH-værdi på 8,9 i en koncentration på 10 vægt/volumenprocent. Opløsningen er klar og farveløs.

Patentkrav.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af fast natriumamoxycillin, k e n d e t e g n e t ved, at en opløsning af natriumamoxycillin i vandigt isopropylalkohol spray-tørres.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at startkoncentrationen af natriumamoxycillin i den opløsning, som skal spray-tørres, ligger i området mellem 5 og 25 vægt/vægtprocent, især i området mellem 8 og 16

vægt/vægtprocent.

3. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1 - 2, k e n d e t e g n e t ved, at startforholdet mellem isopropylalkohol og natriumamoxycillin i den opløsning, som skal spray-tørres, ligger på mellem 5:3 og 3:3, især på 4:3 (vægt/vægt).
4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1 - 3, k e n d e t e g n e t ved, at isopropanolkoncentrationen i opløsningen ligger på 10 - 20 vægt/vægtprocent, især på 12 - 17 vægt/vægtprocent og navnlig på 15 vægt/vægtprocent.
5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1 - 4, k e n d e t e g n e t ved, at indgangstemperaturen i spray-tørringsapparatet ligger på mellem 155 og 200°C, og at udgangstemperaturen i spray-tørringsapparatet ligger på mellem 95 og 110°C, især på mellem 95 og 100°C.

Fremdragne publikationer:
