



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) ÚTLEGNINGSSKRIFT Nr. 155009

(51) Int. cl.⁴ C 07 D 499/68, A 61 K 31/43

(21) Patentsøknad nr. 793164

(22) Inngitt 02.10.79

(24) Løpedag 02.10.79

(41) Alment tilgjengelig fra 09.04.80

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 20.10.86

(30) Prioritet begjært 03.10.78, 03.01.79, Nederland, nr. 7809986, 7900021.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
NATRIUMAMOXICILLIN.**

(71)(73) Søker/Patenthaver **GIST-BROCADES N.V.,
Wateringseweg 1,
Delft,
Nederland.**

(72) Oppfinner **HAYO DE JONGE, Heemstede,
JAN GERRIT SIJBRANDS, Zandvoort,
JAN WILLEM GROENENDAAL, Haarlem,
ANNITA BAGERMAN-DEETMAN, Oosterhout,
Nederland.**

(74) Fullmektig **Siv.ing. Jan E. Helgerud
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.**

(56) Anførte publikasjoner **BRD (DE) off.skrift nr. 2623835, 2729112.**

5

10 Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av natriumamoxicillin med forbedret kvalitet, egnet for bruk i injeksjonspreparater, ved hjelp av en frysetørkingsprosess.

15 En slik prosess er kjent f.eks. fra NL-allment tilgjengelig søknad nr. 7707494. Denne søknad beskriver en fremgangsmåte som består i frysetørking av en oppløsning av natriumamoxicillin i et oppløsningsmiddelsystem inneholdende vann og som stabilisator minst én sekundær eller tertiær alkanol med 4 eller 5 karbonatomer som er oppløselig i vann av 25°C i en grad av minst 5 vekt-%, mens fortrinnsvis 4-50 vekt-%
20 av den sekundære eller tertiære alkanol er tilstede.

Den tertiære alkanol er fortrinnsvis t-butanol, imidlertid antydes at oppløsningsmiddelsystemet også kan inneholde små mengder andre farmasøytisk akseptable oppløsningsmidler, slik som primære alkoholer.
25

En mangel ved disse preparater er nærværet av kropps-fremmede oppløsningsmiddelrester som, selv om de toksikologisk kan absorberes, kan gi grunn til diverse uønskede bivirkninger etter inngivelse av det ferdige injeksjonspreparat. Innholdet av disse oppløsningsmiddelrester kan gå opp til 6% i det tørre produkt.
30

Det var også kjent å fremstille krystallinske cefalosporiner egnet for parenteral inngivelse, og som fremstilles ved frysetørking, f.eks. fra US-PS 4.029.655 og mer spesielt fra BE-PS 861.135 i forbindelse med fremstilling av stabile natrium-cefalotinpulvere for parenteral inngivelse ved hjelp av frysetørking av en tidligere fremstilt oppløsning av natrium-
35

cefalotin i en 2-10% alkohol- eller acetonholdig vandig oppløsning. Videre kan nevnes NL-allment tilgjengelig søknad nr.7712823 i forbindelse med fremstilling av krystallinsk lett oppløselig natriumcefazolin ved hjelp av frysetørking av en 2-25%-ig alkoholholdig vandig oppløsning under langsom avkjøling av utgangsoppløsningen. Imidlertid kan de samme mangler som nevnt tidligere
5 re trekkes an mot de således oppnådde preparater.

På den annen side kommer det fra det store antall patentpublikasjoner som er offentliggjort de siste år tilsyne en stor aktivitet rettet mot forskning etter egnede amoxicillinpreparater som lett kan omdannes til de vanlige, tilstrekkelig stabile
10 injeksjonsoppløsninger, og som videre er tilstrekkelig stabile i tørr form. Det fremgår av denne patentlitteratur at den generelle oppfatning er at for fremstilling av injiserbare preparater av amoxicillin, er de vanlige metoder slik de har vært anvendt for tidligere utviklede semisyntetiske penicilliner slik
15 som ampisillin, slett ikke anvendbare uten ytterligere forholdsregler under henvisning til de klart differerende kjemiske og fysiske egenskaper for amoxicillin.

Derfor fremsettes på den ene side alle mulige forslag for å komme frem til en tilpasset fremstilling av preparater
20 som inneholder de vanlige alkalimetallsalter av amoxicillin og derivater derav, og på den annen side synes fagmannen å tendere mot en forskning for fremstilling av lett spaltbare og godt injiserbare preparater inneholdende amoxicillinsalter med alternative kationer.

Således beskriver f.eks. NL-allment tilgjengelig søknad nr. 7509701 en fremgangsmåte for fremstilling av kolinsaltet hhv. N-metyl-D-glucaminsaltet av amoxicillin i henhold til i og for seg kjente fremgangsmåter, mens NL-allment tilgjengelige
30 søknad nr. 7509698 beskriver fremstilling av argininsaltet av amoxicillin. Disse salter av amoxicillin skulle føre til ikke-toksiske parenteralt injiserbare former av amoxicillin under bi-beholdelse av de antibiotiske egenskaper. Videre er det på side 1 uttrykkelig nevnt at amoxicillin og også de av saltene derav som er kjent, til nå ikke kan inngis parenteralt på tilfreds-
35 stillende måte. Videre er det i eksempel 4 i JP-allment tilgjengelige søknad nr. 51.032.723 beskrevet fremstilling av egnet injiserbar oppløsning inneholdende amoxicillin og natriumsaltet av glycin.

I f.eks. DE-publisert søknad nr. 2.540.523 er det beskrevet en fremgangsmåte for fremstilling av salter av D- α -karboksyamino-p-hydroksybenzylpenicillin, også med det formål å fremstille tilfredsstillende injiserbare amoxicillinpreparater. Men også på side 2 i denne søknad sies det eksplisitt at fremstillingen av injiserbare amoxicillinpreparater syntes å være meget vanskeligere enn det som opprinnelig var forventet av fagfolk, noe som man antok skyldtes den dårlige stabilitet for amoxicillinholdige oppløsninger, forårsaket av dekomponering av amoxicillinsalter i vandige oppløsninger.

I henhold til denne sistnevnte patentsøknad skulle det helst anvendes blandinger av natriumsaltet av amoxicillin og dinatriumsaltet av D- α -karboksyamino-p-hydroksybenzylpenicillin.

I NL-allment tilgjengelig søknad nr. 7602180 beskrives det en fremgangsmåte for fremstilling av et injiserbart preparat av amoxicillin med god stabilitet og som godt tolereres ved inngivelse av en ferdig injiserbar oppløsning. Dette preparat består av et pulver som lett kan omdannes til et injiserbart preparat ved tilsetning av en vandig bærer. Pulveret består av fine partikler av amoxicillintrihydrat, belagt med et dispergeringsmiddel, idet forholdet mellom amoxicillintrihydrat og dispergeringsmiddel ligger i området 1000:1 til 20:1. De angjeldende fine partikler skulle ha en diameter fra 2 μm til 20 μm i gjennomsnitt, idet minst 95% skulle ha en diameter mellom 0,5 μm og 50 μm , mens fra 10-100% av overflaten skulle være dekket med dispergeringsmiddel. Som dispergeringsmiddel foreslås en blanding av forbindelser inneholdende minst ett polymermateriale oppløselig i vann og med en gjennomsnittlig molekylvekt fra 6000 til 40.000, slik som polyvinylpyrrolidon, vinylpyrrolidon/vinylacetatkopolymerer, natriumkarboksymetylcellulose, polyvinylalkohol, dekstran og natriumalginat og fortrinnsvis polyvinylpyrrolidon, og fuktemiddel slik som lecitin, fosfolipid, sorbitanfettsyreestere og mer spesielt lecitin.

Av samme grunn ble det søkt i retning av kjemisk modifiserte amoxicillinderivater som dekomponerer i kroppen på en slik måte at det igjen dannes amoxicillin. I denne forbindelse kan det henvises til US-PS 4.035.381 og NL-allment tilgjengelig søknad nr. 7701480.

Som et resultat av forskning og eksperimentering, er det

nå overraskende funnet en fremgangsmåte for fremstilling av natriumamoxicillinpreparater med relativt høy renhet og relativt god stabilitet, og som lett kan omdannes til stabile og godt injiserbare oppløsninger, frie for kjemikalier som forårsaker allergiske reaksjoner, og oppfinnelsen angår således en fremgangsmåte for fremstilling av natriumamoxicillinpreparater som lett kan overføres til egnede injiserbare oppløsninger, ved hjelp av frysetørking, og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at et overskudd av natriumhydroksyd på 9-15 mol-% over det som er nødvendig for å danne natriumamoxicillin, tilsettes gradvis, men så hurtig som mulig, til en suspensjon av amoxicillintrihydrat i vann under kraftig omrøring inntil amoxicillinet er fullstendig oppløst, hvorefter en del av overskuddet av natriumhydroksyd nøytraliseres med en saltsyreoppløsning så hurtig som mulig inntil det er tilstede et overskudd av natriumhydroksyd på 3-5 mol-%, hvorved temperaturen holdes mellom 0 og 30°C, fulgt av steril filtrering av den oppnådde oppløsning, frysing og frysetørking.

Oppfinnelsens metode viser seg å være verdifull spesielt under betingelser når oppløseliggjøring av amoxicillin er vanskelig og skjer langsomt. Når satsene er relativt store eller når konsentrasjonene er relativt høye, nås en klar oppløsning meget hurtig forutsatt at det benyttes et stort utgangsoverskudd av natriumhydroksyd.

Uten forsinkelse blir overskuddet av base så partielt nøytralisert ved tilsetning av saltsyreoppløsning for å forhindre lett ødeleggelse av penicillinet.

Fortrinnsvis velges utgangsmengdene av amoxicillintrihydrat, natriumhydroksyd og saltsyre slik at det oppnås en slutt-konsentrasjon på 2,5-15 vekt-% natriumamoxicillin og helst mindre enn 5%.

Det er klart at amoxicillinoppløsningen så må filtreres, fryses og frysetørkes i hetteglass eller i bulk under aseptiske betingelser.

Hvis oppløsningen fryses og frysetørkes i hetteglass, benyttes fortrinnsvis injeksjonsglass og gummipropper spesielt konstruert for frysetørking. Glassene fylles på en slik måte at de inneholder 0,10-5 g og fortrinnsvis 0,25, 05 og 1 g av det tørre ferdige natriumamoxicillinpreparat.

Innfrysingen og frysetørkingen kan utføres ved anvendelse av utstyr som vanligvis benyttes for disse formål, slik som

et "Sec. Froid SA CH-1024 lyolab D"-laboratoriefrysetørkeutstyr eller et "Leybold"-produksjonsfrysetørkeutstyr. Innfrysingen kan også skje utenfor selve frysetørkingsutstyret.

For frysingen blir den oppnådde amoxicillinoppløsning fortrinnsvis avkjølt i 0,5-2,5 timer til fra -20 til -70°C og helst fra $\frac{1}{2}$ -1 time til -20 til -30°C ved atmosfærisk trykk. Deretter reduseres trykket til $9,0-12,0 \text{ N/m}^2$ og fortrinnsvis til 10 N/m^2 , og temperaturen i heves langsomt til 0°C i løpet av 24-30 timer og fortrinnsvis ca. 25 timer, mens det pålagte vakuum langsomt heves til ca. 8 N/m^2 . Heretter heves temperaturen til omgivelsestemperatur i 4-5 timer, mens trykket holdes på 8 N/m^2 .

I henhold til en alternativ og mer foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen blir oppløsningen av amoxicillin etter den sterile filtrering frosset og frysetørket i bulk ved å helle oppløsningen ut under aseptiske betingelser på f.eks. rustfrie stålfat eller plater av sterilisert plastfolie utstyrt med en sterilisert metallramme og begge med oppbrett kant med en høyde på opptil 4 cm.

Plastfolien er tilpasset slik at det oppnås optimal kontakt mellom oppløsningen og tørkeplatene. Sluttnivået for væsken kan være 0,5-3 cm og er fortrinnsvis ca. 1 cm. Tørkeplatene i frysetørkeutstyret er på forhånd fortrinnsvis avkjølt til en temperatur fra -25 til -50°C og helst til ca. -40°C .

Kjølekapasiteten for frysetørkeutstyret må velges stort nok til å kunne fryse inn oppløsningen som har et nivå på 0,5-3 cm og fortrinnsvis 1-2 cm i løpet av 60-30 min og helst innen 50-40 min til en temperatur fra -10 til -30°C og helst fra -15 til -20°C . Tiden mellom suspenderingen av amoxicillintrihydrat og lukking av frysetørkeutstyret etter at glassene er brakt inn eller oppløsningen er helt ut på platene, overskrider fortrinnsvis ikke mer enn 30 min, mens tiden som er nødvendig for fremstilling av oppløsning, filtrering, fylling av glass og/eller å bringe oppløsningen i frysetørkeutstyret og innfrysingen fortrinnsvis ikke utgjør mer enn 90 min.

Det er åpenbart at frysingen også kan skje utenfor selve frysetørkeutstyret. I henhold til et spesielt eksempel av utførelsesformer av den alternative frysetørking som et hele, slik som beskrevet ovenfor, blir kondensatoren slått på og trykket senket i tørkerommet til ca. 100 N/m^2 så snart dannelsen

av is begynner og temperaturen i produktet er senket til ca. -10°C .

Etter 0,5-2 timer ved det samme trykk, blir avkjølingen av platene slått av og oppvarmingen av tørkeplatene påbegynt mens temperaturen i oppvarmingsvæsken heves langsomt og lineært i løpet av 60 min til romtemperatur. Den etterfølgende tørkeperiode utgjør 20-40 timer og fortrinnsvis ca. 30 timer. Under selve frysingen og frysetørkingen noteres temperaturen i produktet, i oppvarmingsvæsken for platene, i tørkeplatene selv og i kondensatoren og videre noterer man også trykket i tørkerommet og i kondensatoren.

Etter-tørkingen kan f.eks. skje i 5-8 timer ved en temperatur av 30°C for tørkeplatene.

Det undertrykk som legges på i tørkerommet fjernes ved tilførsel av tørr nitrogen som har vært filtrert igjennom et $0,2\text{ }\mu\text{m}$ filter, hvorefter det tørkede natriumamoxicillin fjernes fra tørkerommet og lagres under nitrogen ved en temperatur av $0-10^{\circ}\text{C}$ under aseptiske betingelser.

Til slutt blir det oppnådde natriumamoxicillin malt under aseptiske betingelser til en partikkelstørrelse som går gjennom en sikt på 2 mm, hvorefter mengder på 250, 500 eller 1000 mg fylles på steriliserte injeksjonsglass under tørre og aseptiske betingelser, hvorefter glassene lukkes og forsegles på vanlig måte.

Overraskende er det nå funnet at det kan fremstilles natriumamoxicillinpreparater, både i form av et tørt preparat og i form av en oppløsning, som inneholder 4,5-3,0 vekt-% og fortrinnsvis ca. 3,5 vekt-% dekomponeringsprodukter og som viser en forbedret stabilitet, i henhold til den ovenfor beskrevne fremgangsmåte, uten at stabilisatorer eller organiske oppløsningsmidler som kan forårsake uønskede bivirkninger er tilstede.

Ifølge den alternative utførelsesform av foreliggende fremgangsmåte med på forhånd fylte glass, fremstilles det fortrinnsvis glass inneholdende 0,5 g av det ferdige tørre preparat ved fylling av glassene med 10 ml av en 5 vekt-%-ig natriumamoxicillinoppløsning, hvorefter denne fryses og frysetørres, eller det fremstilles glass inneholdende 1,0 g av det ferdige preparat ved fylling av glassene med 20 ml av en 5 vekt-%-ig oppløsning av natriumamoxicillin som deretter fryses og frysetørres.

Pr. 500 mg natriumamoxicillinpreparat er 5-12 mg og for-

trinnsvis 7-8 mg natriumklorid tilstede i sluttpreparatet.

Det skal innrømmes at det f.eks. fra DE-PS 2623835 er kjent å fremstille natriumampicillin ved hjelp av frysetørking ved tilsetning av en vandig oppløsning av en ekvimolar mengde eller en mengde med opptil 10% underskudd av natriumhydroksyd, natriumbikarbonat eller natriumkarbonat, til en vandig suspensjon av ampicillin ved en temperatur ikke over 4°C på en slik måte at det ikke forårsakes noen for høy konsentrasjon av basen lokalt sett, med umiddelbar steril filtrering av den oppnådde oppløsning og frysing og lyofilisering av filtratet.

Selv om det ikke ville være urimelig å prøve en fremgangsmåte som er brukbar for ampicillin i forbindelse med amoxicillin, ville det med henblikk på de kjente forskjeller i kjemiske og fysikalske egenskaper mellom ampicillin og amoxicillin ikke være mulig for fagmannen å forutsi at en anvendbar fremstillingsmetode for fremstilling av natriumampicillin kunne benyttes på analog måte for fremstilling av praktisk talt ren natriumamoxicillin. Der så mange forsøk allerede hadde slått feil, eller kun ført til middelmådige resultater, kan man ikke lenger snakke om å kunne forutsi egnetheten av en ny metode.

Hverken fagfolks forestillinger i denne teknikk av penicillinkjemien slik som antydning ovenfor eller de antydninger som gis i DS-PS 2623835 som angir at høyst en ekvimolar mengde av natriumhydroksyd skulle tilføres og at bruken av lokalt overskudd av base måtte forhindres, kunne føre fagmannen til den idé å anvende større mengder natriumhydroksyd enn de som syntes strengt nødvendig. Heller ikke kunne dette ansees åpenbart ut fra innholdet i f.eks. "Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences, 12 (1977), nr. 3, side 83, i høyre kolonne, hvorfra det synes som om pH-verider for den maksimale stabilitet for amoxicillin er 5,77, og at dekomponeringshastigheten ikke synes å øke før pH-verdien bringes under 5,5 eller over 6,5, mens de optimale betingelser for stabiliteten av vandige oppløsninger av amoxicillin skulle ligge i området pH 5,8 til 6,5 under anvendelse av en citratbuffer, og mens en pH-verdi på 8-9 temporært oppnås i henhold til den foreliggende foreslåtte prosess.

Preparatene som ble oppnådd ifølge oppfinnelsen, kan omdannes til de ønskede vandige injiseringsoppløsninger ifølge

i og for seg kjente fremgangsmåter.

Oppfinnelsen skal illustreres nærmere ved de følgende eksempler.

Eksempel 1

64,5 mmol eller 27,06 g amoxicillintrihydrat suspenderes ved hjelp av en "X-1020"-homogenisator ved en temperatur på 20-25°C i 5 min og i ca. 350 ml sterilt pyrogenfritt vann. 74,2 mmol eller 7,79 g natriumhydroksyd i 50 ml sterilt pyrogenfritt vann tilsettes dråpevis under heftig omrøring i 5 min. Den klare oppløsning blir øyeblikkelig nøytralisert med 6,45 mmol eller 12,9 ml 0,50N saltsyre. Oppløsningen overføres til en målekolbe på 500 ml og sterilt pyrogenfritt vann tilsettes for justering av det eksakte volum. Oppløsningen filtreres bakteriefritt under aseptiske betingelser ved hjelp av f.eks. et "Sartorius 16245"-filterutstyr av rustfritt stål utstyrt med et "Sartorius 11307"-membranfilter med en porestørrelse på 0,2 µm forbundet med en "Sartorius AL-17"-luftkompressor. 10 ml andeler av den filtrerte oppløsning blir fylt i 20 ml injeksjonsglass ved hjelp av en "Brand 7051-15"-dispenser under aseptiske betingelser. Temperaturfølere tilhørende det ovenfor nevnte frysetørkeutstyr av typen "Lyolab D" festet til glassene. Glassene utstyres med gummiproppler som er spesielt ment for frysetørking. De fylte glass overføres til en av tre tørkeplater i tørkerommet etter at platene er justert til en temperatur på -20 til -25°C ved hjelp av et frysebad, hvorved tørkerommet spyles med 600 l/time nitrogengass, filtrert gjennom 0,2 µm filter. Temperaturfølere forbindes med tørkeplatene hvorpå glassene er plassert. Under hele den derpå følgende prosess blir temperaturen i de tre glass og i tørkeplatene notert ved hjelp av egnede hjelpemidler.

I fig. 1 finner man forløpet for temperaturen i produktet, temperaturen i tørkeplaten og det absolute trykk ført opp mot tiden, angitt fra frysingens begynnelse, for et karakteristisk eksempel av prosessen. Temperaturforløpet for produktet er angitt ved hjelp av kurve (a), temperaturforløpet i tørkeplaten ved hjelp av kurve (b) og kurven for det absolute trykk er angitt med (c).

Punktet (1) i kurve (c) antyder innkobling av vakuum-pumpen, mens punktet (2) i kurve (b) antyder innkoblingen av

oppvarmingsmidlene for tørkeplaten.

Etter at dannelsen av is i glassene er inntrådt og temperaturen er sunket i løpet av 1 time til -20°C , evakueres tørkerommet etter at nitrogentilførslen er slått av og kondensatoren slått på.

Avkjølingen av tørkeplatene slås av, hvorved platene
5 langsomt får øket temperatur. Tørkeperioden tar ca. 24 timer. Termostaten for plateoppvarmingen slås på etter at produkttemperaturen er hevet over 10°C og er blitt lik platetemperaturen og etter at isen i kolbene ikke kan sees. Temperaturen i termostaten justeres til 30°C og tørkingen utføres i løpet
10 av ca. 5 timer. Termostaten, vakuumpumpen og avkjølingen av kondensatoren slås av og vakuumet i tørkerommet fjernes ved å tilføre nitrogen, filtrert gjennom et $0,2\ \mu\text{m}$ filter. Glassene lukkes i frysetørkeutstyret. Etter fjerning fra dette, blir glassene forseglet med aluminiumfoldekapsler ved hjelp av en
15 "Fermpress H-207"-håndkapslingsinnretning.

De således oppnådde charger blir deretter analysert med henblikk på innholdet av natriumamoxicillin, innholdet av dekomponeringsprodukter, vanninnholdet, innholdet av natriumklorid, oppløsningsklarhet, oppløsningens pH-verdi, infrarødt
20 spektrum og PMR-spektrum.

Analyseresultatene for den fremstilte sats var som følger:

innhold (mikrobiologisk) av natriumamoxicillin	93,3%
innhold (merkurimetrisk) av natriumamoxicillin	94,4%
innhold (merkurimetrisk) av dekomponeringsprodukter	3,6%
25 oppløselighet: 10 g/v% oppløsning i vann forblir klar i minst 1 time	
pH-verdi for nypreparert oppløsning i vann 10 g/v%	8,7%
vanninnhold (Karl Fischer)	2,2%.

30 Strukturen for natriumamoxicillin ble bekreftet ved IR og PMR-spektra.

Eksempel 2

Ifølge den samme fremgangsmåte som ble benyttet i eks.
1 ble det kjørt flere charger av natriumamoxicillinpreparater,
35 hvorved et antall parametre ble variert sammenlignet med eks. 1.

Resultatene som ble oppnådd i eks. 1 og 2 er oppsummert i tabellen og i figurene 2, 3 og 4.

155009

10

5
10
15
20
25
30
35

Analyseresultater av prøvecharger (etter frysetørking)

Charge	Mengde	Temp. ved prep- arering av opp- løsningen	Over- skudd NaOH før nøytral- isering	Over- skudd NaOH etter nøytral- isering	Natrium- amoxicil- lin (best- emt merkur- imetrisk)	Natrium- amoxicil- lin (teore- tisk)	Dekomp- oner- ingspro- dukter (bestemt merkuri- metrisk)	Vann- inn- hold	Klarhet for 10 g/v % oppløs- ning	Målt pH- verdi
		°C	mol-%	mol-%	%	%	%	%		
A	20 kolber å 0,5 g	20-25	15	5	94,3	95,8	3,6	2,2	klar	8,7
D	10 kolber å 1 g	20-25	15	5	-	-	-	-	uklar	8,75
G	50 kolber å 0,5 g	20-25	15	5	95,8	95,8	3,3	2,3	klar	8,7

Den karakteristiske amoxicillinstruktur for alle prøvecharger kunne bekreftes ved IR og PMR-spektra.

I fig. 2 er vist forholdet mellom stabiliteten for en 5 og 10 vekt-%-ig oppløsning av natriumamoxicillin før frysing og frysetørking og tiden, hvorved kurve (d) gjelder en 10 vekt-%-ig oppløsning og kurve (e) en 5 vekt-%-ig oppløsning. I diagrammet er prosentandelen dekomponeringsprodukter, målt ved merkurimetrisk titrering, ført opp mot tiden.

I fig. 3 er vist forbindelsen mellom stabiliteten for den frysetørkede natriumamoxicillin oppløst i vann og tiden, hvorved kurve (f) angir en 20 vekt-%-ig oppløsning, kurve (g) en 10 vekt-%-ig oppløsning og kurve (h) en 5 vekt-%-ig oppløsning.

Langs aksene er prosentandelen dekomponeringsprodukt målt ved merkurimetrisk tittasjon, og tiden er avmerket.

De frysetørkede utgangspreparater som ble benyttet for fig. 3, ble fremstilt ved å suspendere amoxicillintrihydrat i vanlig romtemperatur fulgt av tilsetning av 15 mol-% overskudd natriumhydroksyd, nøytralisering med saltsyreoppløsning til et 5 mol-% overskudd av natriumhydroksyd, filtrering av den oppnådde oppløsning ved hjelp av et 0,2 μ m filter og fylling på "F 20"-kolber i mengder av 10 ml av en 5 vekt-%-ig oppløsning av natriumamoxicillin fulgt av frysing og frysetørking.

Glassene som inneholdt det frysetørkede preparat ble lagret ved 5°C i 10 uker.

Eksempel 3

2,58 mol eller 1082 g amoxicillintrihydrat suspenderes ved 20-25°C i løpet av 10 min ved hjelp av en "Vibro Mischer" i ca. 12,5 l pyrogenfritt vann. 2,97 mol eller 119 g natriumhydroksyd i 2 l pyrogenfritt vann tilsettes i en hastighet av ca. 380 ml/min under heftig omrøring. Den klare oppløsning blir umiddelbart deretter nøytralisert med 0,26 mol eller 516 ml 0,50N saltsyre. Oppløsningen justeres med pyrogenfritt vann til 20,0 l (20,28 kg) og blandes. Oppløsningen filtreres under aseptiske betingelser ved hjelp av et "Seitz"-filter med "9 EKS"-plater på 20 cm x 20 cm. Filtratet samles under aseptiske betingelser i 4 l kolber. Oppløsningen bringes under aseptiske betingelser over på steriliserte plastfolier som er festet på tørkeflatene, og temperaturfølere festes og tørkerommet lukkes. Folien var på forhånd festet på tørkeplatene og har en oppstående kant med en høyde på 4 cm, båret av en stabil metallramme, mens folien ble festet på en slik måte at optimal kontakt oppnås mellom oppløsning og tørkeplatene. Tørkeplatene i frysetørkeutstyret av-

155009

kjøles fortrinnsvis på forhånd til en temperatur av -40°C . Kjølekapasiteten for frysetørkeren må velges store nok til å kunne fryse ned oppløsningen som har et nivå på ca. 1 cm, i løpet av 60 min til -10°C . Tiden mellom suspensjonen av amoxicillintrihydrat og lukkingen av frysetørkeutstyret etter uthelling av oppløsningen på platene overskrider ikke 30 min. Så snart dannelsen av is har inntrådt, og temperaturen i produktet reduseres til -10°C , blir kondensatoren slått på og trykket i tørkerommet senkes til 1 Torr. Etter at trykket i tørkerommet var holdt i 1 time ved 1 Torr, ble avkjølingen av platene slått av. Oppvarmingen av tørkeplatene slås på, hvorved temperaturen i oppvarmingsutstyret langsomt og lineært heves til 25°C i løpet av 60 min. I løpet av tørkeperioden som tar ca. 35 timer, noteres temperaturen i produktet, i plateoppvarmeren, tørkeplatene selv og kondensatoren samt trykket i tørkerommet og i kondensatoren. Ved å måle trykkforskjellene mellom tørkerommet og kondensatoren under korte utkoblinger av forbindelsen mellom tørkerom og kondensator, bestemmes det når produktet praktisk talt er tørt. Ettørtørkingen ved hjelp av en diffusjonspumpe startes deretter, og denne tar 6 timer. Samtidig justeres oppvarmingen av tørkeplatene til 30°C . Vakuum i tørkerommet fjernes ved tilføring av tørr nitrogen, filtrert igjennom et sterilisert $0,2\text{ }\mu\text{m}$ filter. Det tørkede natriumamoxicillin fjernes fra tørkerommet og lagres under nitrogen ved 5°C under aseptiske betingelser.

På samme måte som den foregående prosess ble tre ytterligere charger natriumamoxicillin frysetørket. De fire charger på 1 kg males ved hjelp av en "Peppink"-mølle under aseptiske betingelser inntil produktet går gjennom en sikt på 2 mm. Chargene kombineres, og mengder på 250, 500 eller 1000 mg bringes i steriliserte injeksjonsglass ved hjelp av et "Hofflicher Karg"-fyllerutstyr under tørre og aseptiske betingelser. Under de samme betingelser blir glassene utstyrt med steriliserte gummipropper og forseglet med aluminiumfoldekapsler.

Analyseresultatene for de preparerte kombinerte charger er som følger:

innhold (mikrobiologisk) av natriumamoxicillin	931 $\mu\text{g}/\text{mg}$
innhold (merkurimetrisk) av natriumamoxicillin	94,1%
innhold (merkurimetrisk) av dekomponeringsprodukter	3,7%

oppløselighet: 10 g/v% oppløsning i vann forblir klar i minst 1 time

pH-verdi for nypreparert oppløsning i vann 10 g/v%	8,8
vanninnhold (Karl Fischer)	2,9%

Eksempel 4

5 2,58 mol eller 1083 g amoxicillintrihydrat inneholdende mindre enn 1 vekt-% dekomponeringsprodukter suspenderes ved 20-25°C i 10 min under heftig omrøring, ved hjelp av en "Vibro Mascher" i ca. 14 l pyrogenfritt vann.

En natriumhydroksydoppløsning inneholdende 118,7 g i
10 2 liter pyrogenfritt vann tilsettes deretter i en mengde av 350-400 ml/min., en del av natriumhydroksydet nøytraliseres u-middelbart ved tilsetning av 500 ml 0,50 N saltsyreoppløsning i løpet av ca. 1 min. under heftig omrøring, noe som gir et
15 den klare oppløsning justeres til en totalvekt på 20,3 kg med pyrogenfritt vann under omrøring, og pH-verdien måles. Oppløsningen filtreres under aseptiske betingelser ved hjelp av et "Seitz"-filter med "9 EKS"-
plater på 20 cm x 20 cm. Filtratet samles under aseptiske
betingelser og overføres til 12 på forhånd avkjølte og steriliserte
20 skåler av rustfritt stål, hvorved hver inneholder 1666 ml av oppløsningen, hvorved nivået for væsken i skålen er 1 cm, og skålene plasseres deretter i tørkerommet (2 skåler på en tørke-plate) i en frysetørker. Temperaturfølere anbringes og tørke-rommet lukkes. Tørkeplatene i apparaturen er på forhånd avkjølt
25 i løpet av 3 timer til en temperatur av -40 til -45°C. Kjøle-kapasiteten for frysetørkeren må velges stor nok til å kunne fryse oppløsningen i løpet av 60 min til -10°C. Tiden mellom suspensjonen av amoxicillintrihydratet og lukking av frysetørke-utstyret etter uthelling av oppløsningen overskrider ikke 30
30 min. Så snart dannelsen av is er inntrådt under frysing ved atmosfærisk trykk til en angitt temperatur av -40 til -45°C, blir kondensatoren slått på, og trykket i tørkerommet senkes til 0,3 Torr mens avkjølingen av platene fortsettes. Platene blir avkjølt i ytterligere 1 time, hvorefter temperaturen i oppvarmingsvæsken
35 økes til +45°C i 2 timer. Tørkeprosessen fortsettes inntil produktet i det vesentlige er tørt.

Ettertørkingen ved hjelp av en diffusjonspumpe startes

og tar ca. 6 timer. Vakuumet i tørkerommet fjernes ved tilførsel av tørr nitrogen, filtrert gjennom et sterilisert 0,2 µm filter. Det tørkede natriumamoxicillin fjernes fra tørkerommet og lagres under nitrogen ved 5°C under aseptiske betingelser i dobbelt-
15 lagede plastposer, og prøver fra hver plate tas for analytisk kontroll av den ønskede sterilitet.

Under tørkeperioden som tar ca. 30 timer, blir temperaturen i produktet, i oppvarmeren for platene, i tørkeplatene selv og kondensatoren såvel som trykket i tørkerommet og kondensatoren notert.

Ved å måle trykkforskjellene mellom tørkerommet og kondensatoren ved korte avbrudd av forbindelsen mellom tørkerommet og kondensatoren, bestemmes det når produktet praktisk talt er tørt.

Ifølge den foregående prosess blir satser på 1 kg fremstilt. Disse males ved hjelp av en "Peppink"-mølle under aseptiske betingelser, inntil produktet går gjennom en sikt på 2 mm.

15 Mengder på 250, 500 eller 1000 mg bringes i steriliserte injeksjonsglass ved hjelp av en "Hofflicher Karg"-oppfyllingsapparat under tørre og aspetiske betingelser. Under de samme betingelser blir glassene utstyrt med steriliserte gummipropper og forseglet med aluminiumfoldekapsler.

20 Analyseresultatene for den oppnådde sats var som følger:

innhold (merkurimetrisk) av dekomponeringsprodukter 4,3%

oppløselighet: 10 g/v% oppløsning i vann forblir klar

i minst 1 time, mens den nyfremstilte

oppløsning er klar som vann

25 farge for nyfremstilt oppløsning i vann 10 g/v% < Y 5

pH-verdi for nyfremstilt oppløsning i vann 10 g/v% 8,75

farge for nyfremstilt oppløsning i vann 20 g/v% < Y 5

pH-verdi for nyfremstilt oppløsning i vann 20 g/v% 8,78

vanninnhold (Karl Fischer) 3,85%.

30

Y-verdier bestemmes ifølge den europeiske farmacopee.

Eksempel 5

Ifølge nøyaktig samme fremgangsmåte som beskrevet i

3 eks. 4, ble det fremstilt en sats på 1 kg natriumamoxicillin, og analyseresultatene var som følger:

innhold (merkurimetrisk) av dekomponeringsprodukter 3,5% .
oppløselighet: 10 g/v% oppløsning i vann forblir klar
i minst 1 time, mens den nyfremstilte
oppløsning er klar som vann

farge for nyfremstilt oppløsning i vann 10 g/v% < Y 6
pH-verdi for nyfremstilt oppløsning i vann 10 g/v% 8,80
farge for nyfremstilt oppløsning i vann 20 g/v% ≤ Y 6
pH-verdi for nyfremstilt oppløsning i vann 20 g/v% 8,88
vanninnhold (Karl Fischer) 3,3%

10

15

20

25

30

35

155009

16

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av natriumamoxicillin-preparater som lett kan overføres til egnede injiserbare oppløsninger, ved hjelp av frysetørking, k a r a k t e r i s e r t
5 v e d at et overskudd av natriumhydroksyd på 9 til 15 mol-% over det som er nødvendig for å danne natriumamoxicillin, tilsettes gradvis, men så hurtig som mulig, til en suspensjon av amoxicillintrihydrat i vann under kraftig røring inntil amoxicillinet er fullstendig oppløst, hvorefter en del av overskuddet
10 av natriumhydroksyd nøytraliseres med en saltsyreoppløsning så hurtig som mulig inntil det er tilstede et overskudd av natriumhydroksyd på 3 til 5 mol-%, hvorved temperaturen holdes mellom 0 og 30°C, fulgt av steril filtrering av den oppnådde oppløsning, frysing og frysetørking.

15 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at utgangsmengdene av amoxicillintrihydrat, natriumhydroksyd og saltsyre velges slik at konsentrasjonen av natriumamoxicillin i oppløsningen som skal fryses er høyst 5 vekt-%.

20

25

30

35

Fig. 1

155009

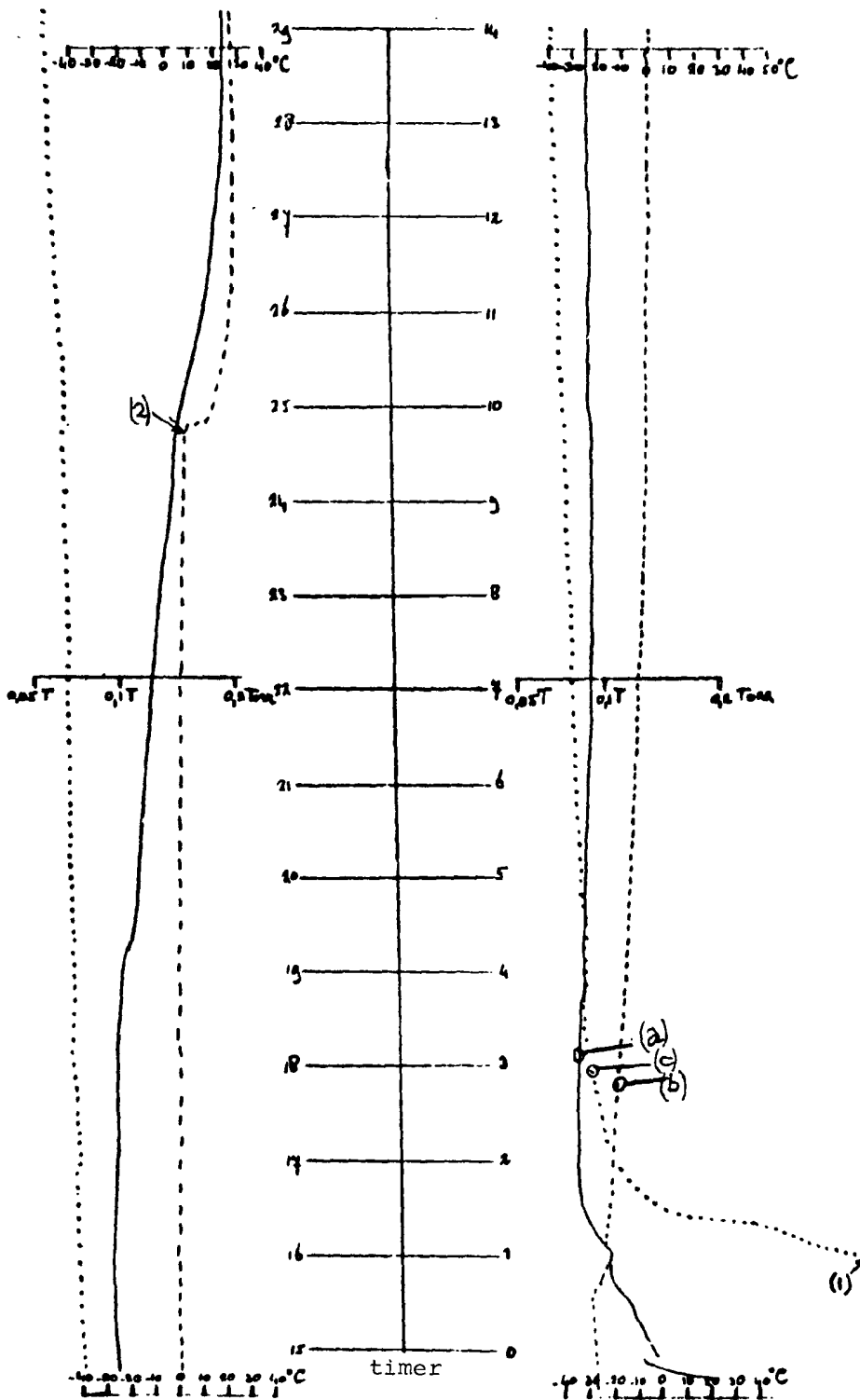


Fig. 2



Fig. 3

