



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 501/36

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) **PATENT**SCHRIFT A5

**636 623**

(21) Gesuchsnummer: 14431/77

(73) Inhaber:  
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

(22) Anmeldungsdatum: 01.01.1978  
Massgebende Daten für den Vorrang:  
24.11.76; 24.11.77 (Art. 144 Abs. 2 PatG)

(72) Erfinder:  
Michael Bornstein, Carmel/IN (US)  
Michael David Cise, Indianapolis/IN (US)

(24) Patent erteilt: 15.06.1983

(45) Patentschrift  
veröffentlicht: 15.06.1983

(74) Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung des Natriumsalzes der  
7-(1-(1H)-Tetrazolylacetamido)-3-(2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure.

(57) Kristallines Cefazolin-Natrium, 7-(1-(1H)-Tetrazolyl-acetamido)-3-[2-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure-Natriumsalz, ein Standardantibiotikum für die parenterale Verabreichung, wird nach einem Gefriertrocknungsverfahren hergestellt, wobei eine Lösung von Cefazolin-Natrium in Ethanol/Wasser langsam innerhalb von 3 bis 12 Stunden von Zimmertemperatur auf -10°C und dann rasch gekühlt wird, bis die Mischung sich vollständig verfestigt hat, ehe diese gefrorene Lösung einem Hochvakuum und einer mässigen Erwärmung zur Sublimation des gefrorenen Lösungsmittels unterworfen wird. Das so erhaltene Pulver zeichnet sich durch eine rasch verlaufende Auflösung in pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln aus und ist als Pulver sehr lange lagerfähig.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von kristallinem, leicht auflösbarem Natriumsalz der 7-[1-(1H)-Tetrazolylacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure, gekennzeichnet durch die folgenden Stufen:

- a) langsames Abkühlen einer Lösung des genannten Natriumsalzes in einem Lösungsmittel aus 2 bis 25 Vol.-% eines Alkanols mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 75 bis 98 Vol.-% Wasser während 3 bis 12 Stunden auf  $-10^{\circ}\text{C}$ ;
- b) weiteres Abkühlen des nach a) erhaltenen Präparats bis zur vollständigen Verfestigung der Mischung;
- c) Verminderung des Drucks der Umgebung, in der sich das nach b) erhaltene Präparat befindet, auf ein Maximum von 1 mm Hg,
- d) Erhöhen der Temperatur der Umgebung, in der sich das nach c) erhaltene Präparat befindet, auf ein Maximum von  $50^{\circ}\text{C}$  unter Vermeidung des Schmelzens dieses Präparats, und
- e) Sublimieren des Lösungsmittels des nach d) erhaltenen Präparats bis zu einem Feuchtigkeitsgehalt der gebildeten Kristalle des genannten Natriumsalzes von höchstens 6,0 Gew.-% und einem Alkanolgehalt von höchstens 1,0 Gew.-%.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Lösungsmittel aus 10 bis 25 Vol.-% eines Alkanols mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 75 bis 90 Vol.-% Wasser verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine Lösung verwendet wird, die 20 bis 40 g des genannten Natriumsalzes in 100 ml Lösung enthält.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Lösung verwendet wird, die 23 bis 28 g des genannten Natriumsalzes in 100 ml Lösung enthält.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe c) der Druck der Umgebung auf 0,05 bis 0,20 mm Hg vermindert und dabei gehalten wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe d) die Temperatur der Umgebung langsam auf 10 bis  $40^{\circ}\text{C}$  unter Vermeidung des Schmelzens des Präparats erhöht wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Alkanol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen Ethanol oder vergälltes Ethanol verwendet wird.

8. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch folgende Stufen:

- a) Auflösen des genannten Natriumsalzes in einem Lösungsmittel aus 2 bis 15% Ethanol und 98 bis 85% Wasser;
- b) Filtrieren der nach a) erhaltenen Lösung durch ein sterilisierendes Filter;
- c) Abkühlen des nach b) erhaltenen sterilen Filtrats von Zimmertemperatur bis zu einer Temperatur von  $-10^{\circ}\text{C}$  in einer Zeit von 3 bis 12 Stunden;
- d) rasches Abkühlen des nach c) erhaltenen Präparats auf eine Temperatur von  $-30$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$ ;
- e) Aufrechterhalten der Temperatur des nach d) erhaltenen Präparats bei unter  $-30^{\circ}\text{C}$  während 1 bis 2 Stunden;
- f) Verminderung des Drucks der Umgebung, in der das nach e) erhaltene Präparat gehalten wird, auf ein Maximum von 1 mm Hg;
- g) Erhöhen der Temperatur der Umgebung, in der das nach f) erhaltene Präparat gehalten wird, auf ein Maximum von  $50^{\circ}\text{C}$  unter Vermeidung des Schmelzens des Präparats, und
- h) Absublimieren des Lösungsmittels aus dem nach g) erhaltenen Präparat, bis die gebildeten Kristalle des Na-

triumsalses einen Feuchtigkeitsgehalt von nicht mehr als 6,0 Gew.-% und einen Ethanolgehalt von nicht mehr als 1,0 Gew.-% haben.

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des Natriumsalzes der 7-[1-(1H)-Tetrazolylacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure, welches nach der freien internationalen Kurzbezeichnung, von der Weltgesundheitsorganisation registriert, Cefazolin-Natrium heisst. Wegen Formel und Eigenschaften vgl. Merck-Index, 9. Aufl., Stichwort 1911, S. 245.

Übliche Zubereitungen von Cefazolin-Natrium sind Trok-  
15 kenpulver, die unmittelbar vor ihrer Verwendung in einem wässrigen Verdünnungsmittel gelöst werden. Das Trockenpulver soll in praktisch kristalliner Form vorliegen, weil amorphes Cefazolin-Natrium bei der Lagerung nachteilige Veränderungen erleidet und sich nur langsam lösen lässt.  
20 Aufgabe der Erfindung ist ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von kristallinem Cefazolin-Natrium, das sich sehr schnell auflöst.

Die Gefriertrocknung ist eine seit langem bekannte Methode zur Entfernung eines Lösungsmittels von einem gelösten Stoff. Das Verfahren ist zwar mühselig, aufwendig und zeitraubend, führt jedoch zu einer Entfernung von Lösungsmitteln, ohne wärmeempfindliche gelöste Stoffe zu schädigen. Antibiotika und andere pharmazeutische Wirkstoffe sowie Nahrungsmittel, insbesondere Sofort-Kaffee, werden seit  
30 vielen Jahren auf diese Weise hergestellt. Eine Lösung, aus der der getrocknete gelöste Stoff gewonnen werden soll, wird bis zu einem Feststoff gefroren und einem Hochvakuum unterworfen, worauf die Temperatur erhöht wird, um die bei der Sublimation des gefrorenen Lösungsmittels verbrauchte  
35 Wärme zu liefern. Die Temperatur wird unter derjenigen gehalten, bei der ein Schmelzen der gefrorenen Lösung eintreten würde. Sie wird zusammen mit dem Vakuum so eingestellt, dass eine möglichst hohe Sublimationsgeschwindigkeit erzielt und gleichzeitig ein Schmelzen der gefrorenen Masse  
40 vermieden wird.

Im allgemeinen ist Wasser das Lösungsmittel, das bei einem Gefriertrocknungsverfahren verwendet wird. Es kann sich dabei aber auch um andere Lösungsmittel oder Lösungsmittelmischungen handeln, doch kommen nur solche in Betracht, die in dem praktisch anwendbaren Temperaturbereich  
45 fest werden und im Vakuum sublimieren.

Bei der Gefriertrocknung von Antibiotika und anderen Arzneistoffen wird üblicherweise wie oben beschrieben verfahren, d.h. es wird eine Lösung hergestellt, die bis zur Aus-  
50 bildung einer festen Masse gefroren und einem Hochvakuum unterworfen wird, worauf Wärme zugeführt und das Lösungsmittel sublimiert wird. Wenn jedoch diese herkömmliche Arbeitsweise auf Cefazolin-Natrium angewandt wird, dann wird ein langsam lösliches Pulver erhalten.

55 Cefazolin-Natrium kann aus organischen Lösungsmitteln in ausreichend kristalliner Form gewonnen werden.

Solch kristallines Cefazolin-Natrium bietet jedoch wieder andere Schwierigkeiten. Beispielsweise gibt es keinen wirklich wirksamen Weg zur Sterilisierung von aus organischen  
60 Lösungsmitteln gewonnenem Cefazolin-Natrium, weshalb das gesamte Kristallisationsverfahren unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden muss. Bei dem komplizierten Verfahren, das zur Kristallisation von Cefazolin-Natrium angewandt werden muss, gibt es viele Möglichkeiten, wie  
65 verunreinigende Fremdstoffe in das Produkt gelangen können. Darüber hinaus ist noch keine Vorrichtung entwickelt worden, mit der es möglich wäre, trockenes Material mit der Genauigkeit und Gleichmässigkeit in Ampullen abzufüllen,

die mit Flüssigkeitsabfüllvorrichtungen ohne weiteres erreicht wird.

In der US-PS 4 029 655 ist ein Gefriertrocknungsverfahren zur Herstellung von kristallinem Cefazolin-Natrium angegeben. Hierbei wird eine wässrige Lösung sehr rasch abgekühlt, um während des Kühlvorgangs Kerne von Cefazolin-Natrium auszubilden. Diese Kernbildung führt zur Kristallisation des Cefazolin-Natriums vor der Verfestigung des Lösungswassers. Deshalb liegt das Cefazolin-Natrium, wenn mit der Sublimation begonnen wird, bereits in Form von Kristallen vor und ist nicht von der Kristallisation abhängig, die bei der Entfernung des Lösungsmittels erfolgt. Das Lösungsmittel wird absublimiert, und das Cefazolin-Natrium bleibt zurück.

Dieses Verfahren führt zwar zu für die parenterale Verabreichung geeignetem stabilem sterilem kristallinem Cefazolin-Natrium, aber die gebildeten Kristalle lösen sich in annehmbaren pharmazeutischen Verdünnungsmitteln nicht rasch auf. Im allgemeinen ist zwei Minuten langes oder längeres kräftiges Schütteln erforderlich, um solches Cefazolin-Natrium wieder in Lösung zu bringen. Diese verhältnismässig lange Zeit ist eine Belastung für das Personal, das die injizierbare Lösung für die Verabreichung herstellen muss.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von kristallinem leicht auflösbarem Cefazolin-Natrium, das durch folgende Stufen gekennzeichnet ist:

- a) langsames Abkühlen einer Lösung von Cefazolin-Natrium in einem Lösungsmittel aus 2 bis 25 % eines Alkanols mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 75 bis 98 % (Volumen/Volumen) Wasser während 3 bis 12 Stunden auf  $-10^{\circ}\text{C}$ ;
- b) weiteres Abkühlen des nach a) erhaltenen Präparats bis zur vollständigen Verfestigung der Mischung;
- c) Verminderung des Drucks der Umgebung, in der sich das nach b) erhaltene Präparat befindet, auf ein Maximum von 1 mm Hg;
- d) Erhöhen der Temperatur der Umgebung, in der sich das nach c) erhaltene Präparat befindet, auf ein Maximum von  $50^{\circ}\text{C}$  unter Vermeidung des Schmelzens dieses Präparats, und
- e) Sublimieren des Lösungsmittels des nach d) erhaltenen Präparats bis zu einem Feuchtigkeitsgehalt der gebildeten Kristalle von Cefazolin-Natrium von höchstens 6,0 % und einem Alkanolgehalt von höchstens 1,0 % (Gewicht/Gewicht).

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens ist durch folgende Stufen gekennzeichnet: (a) Cefazolin-Natrium wird in einem Lösungsmittel aus 2 bis 15 % Ethanol und 98 bis 85 % Wasser gelöst, (b) die nach (a) erhaltene Lösung wird in einen vorher sterilisierten Behälter steril filtriert, (c) das nach (b) erhaltene Cefazolin-Natriumpräparat wird langsam innerhalb von 3 bis 12 Stunden auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, (d) die Temperatur des nach (c) erhaltenen Cefazolin-Natriumpräparats wird dann rasch auf  $-30$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$  gesenkt, (e) das nach (d) erhaltene Cefazolin-Natriumpräparat wird 1 bis 2 Stunden bei  $-30^{\circ}\text{C}$  gehalten, (f) das nach (e) erhaltene Cefazolin-Natriumpräparat wird einer Umgebung ausgesetzt, worin der Druck bei höchstens 1 mm Hg absolut gehalten wird und (g) die Temperatur der Umgebung, in der sich das nach (f) erhaltene Cefazolin-Natriumpräparat bei einem Maximum von 1 mm Hg absolut befindet, wird auf bis zu  $50^{\circ}\text{C}$  erhöht, wodurch das Lösungsmittel aus dem Cefazolin-Natriumpräparat sublimiert und ein kristallines Cefazolin-Natrium mit einem Feuchtigkeitsgehalt von nicht über 6,0 % und einem Ethanolgehalt von nicht über 1,0 % (Gewicht/Gewicht) erhalten wird.

Der Ausdruck «Prozent» bezieht sich entweder auf Gewicht/Volumen-(G/V)-Prozent (g gelöster Stoff je 100 ml

Lösung) oder auf Volumen/Volumen-(V/V)-Prozent (ml einer reinen Flüssigkeit je 100 ml des Flüssigkeitsgemischs) oder auf Gewicht/Gewicht-(G/G)-Prozent (g eines Bestandteils je 100 g Gesamtgewicht).

- 5 Das bei dem erfindungsgemässen Verfahren verwendete Alkanol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen kann Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol sein. Alkanolgemische können ebenso wie vergällter Alkohol verwendet werden, unter der Voraussetzung, dass das Vergällungsmittel pharmazeutisch annehmbar oder flüchtig ist. Mit Methanol vergälltes Ethanol ist ein besonders zweckmässiges Alkanol. Ethanol und vergällte Ethanole sind die für das erfindungsgemässe Verfahren bevorzugten Alkanole.

- 15 Das erfindungsgemässe Verfahren umfasst eine bevorzugte Arbeitsweise unter Anwendung einer Gefriertrocknung, wobei Cefazolin-Natrium in einem Lösungsmittelsystem aus 2 bis 25 % Alkanol und 75 bis 98 % (V/V) Wasser gelöst wird. Diese Lösung wird dann langsam von Zimmertemperatur auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Die Abkühlungsdauer soll 3 bis 12 Stunden betragen, in denen 50 % oder mehr Cefazolin-Natrium aus der Lösung auskristallisieren, ehe ein Gefrieren einsetzt.

- Nach dem langsamen Abkühlen auf  $-10^{\circ}\text{C}$  in 3 bis 12 25 Stunden wird die abgekühlte Lösung weiter stark gekühlt, bis die Mischung vollständig fest geworden ist. Nach den oben beschriebenen Stufen von ausschlaggebender Bedeutung wird eine bei der Gefriertrocknung herkömmliche Massnahme angewandt, um das Eis zu sublimieren, wodurch 30 Cefazolin-Natriumkristalle mit einem Wassergehalt von höchstens 6 % und einem Alkanolgehalt von höchstens 1 % anfallen.

- Diese Kristalle haben eine Lagerbeständigkeit von 3 Jahren oder darüber bei Zimmertemperatur und lösen sich in einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel in für die parenterale Verabreichung geeigneten Konzentrationen in einer Minute oder weniger auf. Die Verbesserung der Löslichkeitseigenschaften des nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Cefazolin-Natriums gegenüber in herkömmlicher Weise erhaltenen Cefazolin-Natriumkristallen besteht in einer etwa 50prozentigen Verminderung der Zeit, die zur Lösung des Cefazolin-Natriums in einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel erforderlich ist.

- 45 Das Wesen der Erfindung liegt in der Kombination der Verwendung des Lösungsmittels aus Alkanol und Wasser und in der Anwendung des langsamen Abkühlens der Lösung des Cefazolin-Natriums in diesem Lösungsmittel auf  $-10^{\circ}\text{C}$ . Das Alkanol in dem Lösungsmittel ermöglicht das 50 Abkühlen der Lösung auf  $-10^{\circ}\text{C}$ , ohne dass sich darin Eis bildet. Es hat sich gezeigt, dass Cefazolin-Natrium in einem Lösungsmittel aus Alkanol und Wasser wesentlich weniger löslich ist als in Wasser allein. Deshalb kristallisieren bei der Temperatur von  $-10^{\circ}\text{C}$  in Abhängigkeit von der Konzentration des gelösten Stoffs 50 % oder mehr des Cefazolin-Natriums aus der Lösung aus, ehe sich Eis zu bilden beginnt. Darüber hinaus sind die durch die langsame Verminderung der Temperatur der Lösung von Zimmertemperatur bis auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gebildeten Kristalle gross und haben eine 60 kleine Oberfläche im Vergleich zu Kristallen, wie sie bei der herkömmlichen Gefriertrocknung von Cefazolin-Natrium erhalten werden.

- Sobald sich Eis zu bilden beginnt, wird die Temperatur der Lösung vorzugsweise rasch vermindert, um die Entwicklung von Dendrit-Eis zu begünstigen, das die Kernbildung des in der Lösung verbliebenen Cefazolin-Natriums fördert. Bei der bevorzugten Durchführung des Verfahrens wird die Temperatur rasch auf  $-30$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$  gesenkt und 1 bis 2

Stunden aufrechterhalten, um vollständiges Gefrieren zu gewährleisten.

Das erfindungsgemäss verwendete Lösungsmittel aus Alkanol und Wasser kann 2 bis 25 % Alkanol und 75 bis 98 % (V/V) Wasser enthalten. Das bevorzugte Lösungsmittelsystem besteht aus 10 Volumenprozent Alkanol und 90 Volumenprozent Wasser.

Eine Konzentration von Cefazolin-Natrium von 20 bis 40 % (G/V) in dem Lösungsmittel ist ausreichend. Der bevorzugte Bereich liegt zwischen 23 und 28 % (G/V).

Das kristalline Produkt wird vorzugsweise durch Filtrieren der Alkanol-Wasser-Lösung durch ein auf diesem Gebiet allgemein bekanntes steriles Filtermittel und Auffangen des Filtrats in einem vorher sterilisierten Behälter sterilisiert, ehe mit der Durchführung des erfindungsgemässen Gefrier-trocknungsverfahrens begonnen wird. Die Sterilfiltration kann beispielsweise unter Verwendung einer hitzesterilisierten Platten-Rahmen-Filterpresse durchgeführt werden, die mit einem Asbestbausch oder einer Filtermembran aus Celluloseacetat oder -nitrat oder einer Wachsschicht mit einer Porosität von unter 0,22 µm ausgerüstet ist. Auf diese Weise wird die gesamte Lösung sterilisiert, und die Sterilität des kristallinen Produkts ist gesichert.

Das langsame Abkühlen der Lösung von Cefazolin-Natrium kann am besten dadurch erzielt werden, dass die Lösung zuerst einer Umgebung von etwa 15°C ausgesetzt und dann diese Temperatur langsam alle 30 Minuten um etwa 4°C gesenkt wird, bis sich die Temperatur der Lösung auf -10°C eingestellt hat. Die Temperatur der Lösung kann durch ein Thermoelement bestimmt werden, das sich etwa in dem Zentrum der Lösung befindet und damit die Temperatur an diesem Punkt anzeigt.

Wenn die Temperatur von -10°C erreicht worden ist, kann die Lösung rasch abgekühlt werden, bis sich die Mischung vollständig verfestigt hat. Die Geschwindigkeit der Abkühlung ist nicht von kritischer Bedeutung, und mit der Erniedrigung der Temperatur unter -40°C ist kein Vorteil verbunden.

Wird die Temperatur der gefrorenen Lösung auf etwa -30°C oder tiefer erniedrigt, genügt eine Dauer von 1 bis 2 Stunden zur vollständigen Verfestigung der Masse. Bei diesem Punkt liegt praktisch das gesamte Cefazolin-Natrium als freie Kristalle in der gefrorenen Masse vor.

Nach praktisch vollständiger Kernbildung oder Nukleation der Cefazolin-Natriumkristalle wird eine herkömmliche Gefrier-trocknungsmassnahme angewandt, um das Lösungsmittel von der gefrorenen Masse abzusublimieren, wodurch ein Klumpen aus praktisch kristallinem Cefazolin-Natrium hinterbleibt. Das gefrorene Cefazolin-Natriumpräparat wird einer Umgebung ausgesetzt, wo der Druck auf einen Maximalwert von nicht mehr als 1 mm Hg absolut reduziert werden kann. Es ist bevorzugt, den Druck auf viel weniger als 1 mm Hg absolut zu erniedrigen. Die besten Ergebnisse werden mit einem absoluten Druck von 0,05 bis 0,2 mm erzielt. Dieser Druckbereich lässt sich ohne weiteres in Laboratoriums- und technischen Gefrier-trocknungsvorrichtungen erreichen, deren Konstruktion und Betrieb allgemein bekannt sind.

Nach der Senkung des Drucks der Umgebung auf einen wie oben angegebenen Wert wird der Umgebung Wärme zugeführt. Die Temperatur der Umgebung wird auf einen Punkt erhöht, wo die maximale Sublimationsgeschwindigkeit ohne Schmelzen der gefrorenen Masse erreicht werden kann. Als allgemeine Regel stehen Temperatur und Druck in umgekehrtem Verhältnis zueinander, und die in der Sublimationsstufe angewandte Temperatur kann um so höher sein, je wirksamer die Druckerniedrigung ist. Als allgemeine Richtlinie kann angegeben werden, dass eine Höchsttem-

peratur der Umgebung von 50°C mit einem hochwirksamen Vakuumsystem erreicht werden kann, mit dem der absolute Druck bei etwa 0,05 mm Hg absolut (50 µm) gehalten wird. Auf jeden Fall soll die Temperatur langsam erhöht werden, um eine Überlastung des Druckverminderungssystems zu vermeiden, was zu einem unerwünschten Schmelzen der gefrorenen Masse führen kann. Vorzugsweise wird die Temperatur der Umgebung in der Sublimationsstufe zwischen 10 und 40°C bei einem Druck von 0,2 mm Hg absolut oder 10 darunter gehalten.

Das Absublimieren des Eises von der gefrorenen Masse wird fortgesetzt, bis der Feuchtigkeitsgehalt der Cefazolin-Natriumkristalle unter 6 % und der Alkanolgehalt unter 1 % (G/G) liegt. Diese Werte sichern die physikalische Beständigkeit der schliesslich erhaltenen Kristalle. Cefazolin-Natrium kristallisiert als das Pentahydrat. Werden die Kristalle nach der vollständigen Absublimierung des Eises bei 25 bis 30°C gehalten, dann wird das Pentahydrat in das Hemihydrat übergeführt, das bis zu etwa 6 % (G/G) Feuchtigkeit enthalten kann.

Das wie vorstehend beschrieben hergestellte Cefazolin-Natrium ist weitgehend kristallin. Die physikalische Analyse von Cefazolin-Natrium-hemihydrat ergibt eine Kristallinität von über 90 %. Auf jeden Fall wird ein Grad der Kristallinität erreicht, der genügt, um Lagerbeständigkeit zu verleihen. Diese Cefazolin-Natriumkristalle können in den richtigen Mengen für die Herstellung von Lösungen für die parenterale Verabreichung steril in vorher sterilisierte Ampullen abgefüllt werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird noch eine weitere Stufe durchgeführt, die darin besteht, dass ein abgemessenes Volumen steriler Alkanol-Wasser-Lösung in eine vorher sterilisierte Ampulle abgefüllt wird, wobei dieses abgemessene Volumen die Menge an Cefazolin-Natrium enthält, die nach der Gefrier-trocknung in dieser Ampulle erwünscht ist. Die die Lösung von Cefazolin-Natrium enthaltenden Ampullen werden dann in der gleichen Weise behandelt, wie dies oben beschrieben wurde. Die erhaltenen gefriergetrockneten Cefazolin-Natriumampullen brauchen dann nur noch steril verschlossen werden.

Die Gefrier-trocknung in der Ampulle bringt wenigstens zwei Vorteile mit sich. Der erste Vorteil besteht darin, dass eine genauere und gleichbleibende Menge Cefazolin-Natrium in eine Ampulle in Form einer Flüssigkeit statt in fester Form (Kristalle) abgefüllt werden kann. Zweitens lassen sich sterile Betriebsbedingungen bei der Abfüllung von Flüssigkeit leichter erreichen und aufrechterhalten als bei der Abfüllung von trockenem Material. Darüber hinaus ist Luftverschmutzung bei der Hantierung von Flüssigkeiten ein geringeres Problem als bei der von trockenen Materialien.

Durch die folgende Beispiele wird die Erfindung weiter erläutert.

#### Beispiel 1

348 g Cefazolin-Natrium mit einem Feuchtigkeitsgehalt von etwa 3,5 % werden in Wasser für Injektionen, U.S.P., gelöst, und die erhaltene Lösung wird mit weiterem Wasser für Injektionen auf 1200 ml eingestellt.

Zu diesen 1200 ml wässriger Lösung von Cefazolin-Natrium werden unter kräftigem Rühren 120 ml absolutes Ethanol gegeben.

Die so erhaltene ethanolisch-wässrige Lösung von Cefazolin-Natrium wird durch eine Membran mit Porenweiten von 0,45 µm filtriert und in vorher sterilisierte Phiole in einer Menge von 4,35 ml/Phiole abgefüllt. Die Lösungsmenge ist so berechnet, dass jede Ampulle 1 g Cefazolin-Natrium mit einem ungefähren Überschuss von 7 % enthält.

Die gefüllten Phiolen werden in einen üblichen Gefrier-  
trockner eingebracht, und die Temperatur der Lösung wird  
langsam innerhalb von 3 bis 4 Stunden auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gesenkt,  
worauf sie so schnell wie möglich auf unter  $-30^{\circ}\text{C}$  ernied-  
rigt wird. Die Phiolen werden 1 bis 2 Stunden nach dem Er-  
reichen einer Temperatur unter  $-30^{\circ}\text{C}$  bei dieser Tempe-  
ratur belassen. Der Druck in dem Gefriertrockner wird auf  
unter 0,2 mm Hg absolut gesenkt, und die Temperatur wird  
für die Sublimation des Ethanol-Wasser-Lösungsmittels auf  
 $10^{\circ}\text{C}$  erhöht. Schliesslich wird die Temperatur auf  $25^{\circ}\text{C}$  er-  
höht, wobei dafür Sorge getragen wird, dass die gefrorene  
Masse in den Phiolen nicht schmilzt. Nach dem Ende der  
Sublimation wird das Vakuum aufgehoben, und die Phiolen-  
inhalte werden auf Feuchtigkeitsgehalt, Ethanolgehalt und  
Auflösungsgeschwindigkeit geprüft.

Der Feuchtigkeitsgehalt einzelner Phiolen beträgt 2,16,  
2,11, 2,05 und 2,24 Prozent (G/G).

Zwei auf ihren Ethanolgehalt geprüfte Phiolen ergeben  
0,42 und 0,45% (G/G).

Fünf Phiolen werden hinsichtlich der Auflösungszeit ge-  
prüft; dabei werden Werte zwischen 30 und 60 Sekunden  
für die Auflösung der Cefazolin-Natriums in 2,5 ml Wasser  
zur Injektion, U.S.P., erhalten.

#### Beispiel 2

1 g Cefazolin-Natrium wird in 3 ml Wasser gelöst und  
mit 1 ml 95prozentigem Methanol versetzt. Die Lösung wird  
in einer Ampulle nach der in Beispiel 1 beschriebenen Tem-  
peratur- und Druckfolge gefriergetrocknet. Das nach dem

Ende des Verfahrens erhaltene getrocknete Produkt wird mi-  
kroskopisch untersucht, wobei festgestellt wird, dass es zu  
100% aus kristallinem Cefazolin-Natrium besteht.

#### Beispiel 3

1 g Cefazolin-Natrium wird in 3 ml Wasser gelöst und  
mit 1 ml 95prozentigem Ethanol versetzt. Es wird wieder-  
um das Gefriertrocknungsverfahren nach Beispiel 1 ange-  
wandt, und das getrocknete Produkt wird mikroskopisch  
analysiert. Dabei zeigt sich, dass das Produkt zu etwa 100%  
aus kristallinem Cefazolin-Natrium besteht.

#### Beispiel 4

Bei Zimmertemperatur wird eine Lösung von 1 g Cefa-  
zolin-Natrium in 3 ml Wasser hergestellt. Nach Zugabe von  
1 ml Isopropanol wird die Lösung wie in Beispiel 1 beschrie-  
ben gefriergetrocknet. Die mikroskopische Prüfung des ge-  
trockneten Produkts ergibt, dass es praktisch zu 100% aus  
kristallinem Cefazolin-Natrium besteht.

#### Beispiel 5

1 g Cefazolin-Natrium wird in 3 ml Wasser gelöst und  
mit 1 ml n-Propanol versetzt. Die wässrig-alkoholische Lö-  
sung wird nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren  
gefriergetrocknet, und das Produkt wird mikroskopisch  
analysiert. Dabei zeigt sich, dass es aus kristallinem Cefa-  
zolin-Natrium besteht, worin praktisch keine amorphe Ver-  
bindung enthalten ist.