

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 924210 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 924210

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D477/06

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date 18.09.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 18.09.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.03.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

20.09.1991 JP 3-241648

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Lederle (Japan), Ltd., 10-3, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku Tokyo, Japan, JAPAN, (JP)

2 • Takeda Chemical Industries, Ltd, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kaneko, Masayoshi, Japan, JAPAN, (JP)

2 • Yabuno, Shigeo, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

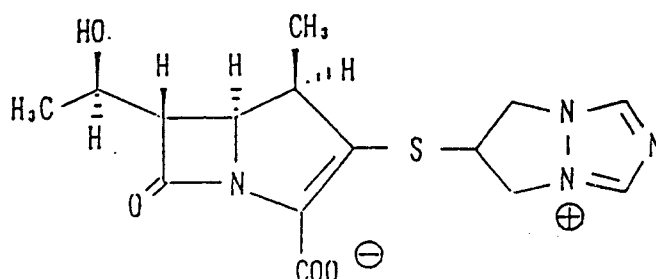
Kiteisen peneemin valmistus

Framställning av kristallin penem

Menetelmä (1R,5S,6S)-2[(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a][1,2,4]triazolium-6-yyli)tio-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyylikarbapeneemi-3-karboksylaatin kiteyttämiseksi

Förfarande för kristallisering av (1R,5S,6S)-2[(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a][1,2,4]triazolium-6-yl)tio-6-[(R)-1-hydroksietyl]-1-metyl-karbapenem-3-karboxylat

Oheisen keksinnön kohteena on menetelmä seuraavan kaavan



mukaisen kiteisen (1R,5S,6S)-2[(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a][1,2,4]triazolium-6-yyli)tio-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyylikarbapeneemi-3-karboksylaatin (johon viitataan seuraavassa lyhyesti merkinnällä L-627) aikaansaamiseksi, joka L-627 on karbapeneemiantibiootti, jonka liukoisuus on erinomainen. Tämä kiteinen yhdiste voi edullisesti olla lääkepullossa.

Tavanomaisesti lääkepulloon täytettyä kiteistä L-627-yhdistettä on saatu esimerkiksi menetelmällä (kuvattu muunmuassa patenttijulkaisussa EP 289801), jossa L-627 liuotetaan sitä lämmittämällä, suodattamalla ja steriloimalla saatu liuos, jäähdyttämällä suodos yhdisteen kiteyttämiseksi, ottamalla kiteet talteen suodattamalla, kuivaamalla kiteet ja laittamalla kiteet sitten lääkepulloon.

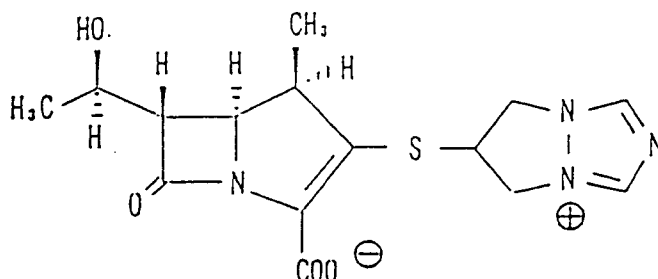
Tämän karbapeneemin kiteyttämistä on kuvattu myös esim. julkaisuissa EP 289801 ja EP 480100. Erään läheisen yhdisteen kiteyttämistä on kuvattu julkaisuissa EP 6639 ja EP 62242. Tekniikan tason mukaisiin tavanomaisiin menetelmiin liittyy kuitenkin muunmuassa seuraavia haittoja, nimittäin (1) koska L-627 hajoaa, kun sitä liuotetaan lämmittämällä, tai koska emäliuok-

seen liuennut L-627 ei saostu täydellisesti kiteiksi sitä kiteytettäessä, niin kiteisen L-627:n määrä on pienempi kuin todellisuudessa liuotetun L-627:n määrä; (2) koska vaiheiden lukumäärä on suhteellisen suuri, niin niiden kaikkien toteuttaminen steriileissä ja pölyttömissä olosuhteissa on vaikeata; (3) koska tämä lääke on laitettava lääkepulloihin vasta sen jälkeen, kun lääke on muunnettu kiteiseksi jauheeksi, niin täsmällinen kvantitatiivinen annosteleminen on vaikeata verrattuna siihen tapaukseen, jossa annosteleminen tapahtuu liuoksena; ja (4) kiteiden käyttöhetkellä niiden liuottaminen liuottimeen kestää suhteellisen kauan.

Näin ollen keksinnön tavoitteena on ollut menetelmä L-627-kiteiden aikaansaamiseksi, jossa menetelmässä L-627-hävikki yhdistettä kiteytettäessä on vähäisempää, jossa tarvitaan vähemmän vaiheita L-627:ää sisältävien lääkepullojen aikaansaamiseksi, jolloin vaiheiden pitäminen steriileinä ja pölyttöminä on helpompaa, jossa lääkkeen täsmällinen kvantitatiivinen annosteleminen on helppoa ja jossa kiteet saadaan liukenemaan nopeasti liuottimeen niiden käyttöhetkellä.

Edellä mainittujen, perinteisiin menetelmiin liittyvien haittojen välttämiseksi oheisen keksinnön keksijät ovat tehneet laajoja, oheiseen keksintöön johtaneita tutkimuksia, joissa he totesivat yllättäen, että kun L-627:n vesiliuosta pidetään lämpötila-alueella, joka ulottuu eutektisista lämpötiloista alle 0 °C oleviin lämpötiloihin, niin tällöin saadaan liukoisuudeltaan erinomaisia kiteitä ja kiteytymiseen liittyvä L-627-hävikki on vähäisempää, ja että kun tämä kiteyttämismenetelmä toteutetaan lääkepulloissa, niin tällöin voidaan saada lääkepullo, jonka sisältämän kiteisen L-627:n liukoisuus liuottimeen on hyvä L-627:n käyttöhetkellä, ja tämä menetelmä voidaan toteuttaa yksinkertaisesti ja tarkoituksenmukaisesti pienemmällä lukumäärällä steriilisti ja pölyttömissä olosuhteissa toteutettavia vaiheita, ja lääkeaineen täsmällinen ja kvantitatiivinen annostelu on helppoa.

Niinpä oheisen keksinnön kohteena on menetelmä seuraavan kaavan mukaisen



(1R,5S,6S)-2-[(6,7-dihydro-5H-pyratsolo[1,2-a]-[1,2,4]triatso-
lium-6-yyli)]tio-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-karbapenee-
mi-3-karboksylaatin kiteyttämiseksi, jolle menetelmälle on
tunnusomaista, että se käsittää vaiheet, joissa tämän yhdis-
teen vesiliuos jäädytetään jäätyneeseen tilaan, ja sitä pide-
tään lämpötiloissa, jotka vaihtelevat liuoksen eutektisesta
lämpötilasta alle 0 °C oleviin lämpötiloihin 0,5-48 tunnin
ajan.

L-627:n pitoisuus tässä vesiliuoksessa on tavallisesti alueel-
la 0,5-10 % (p/p), edullisesti 1-5 % (p/p), edullisemmin
1,5-2,5 % (p/p). Tämä vesiliuos tehdään liuottamalla L-627:ää
tislattuun veteen edellä mainituksi pitoisuudeksi.

L-627:n vesiliuos voi sisältää esimerkiksi alkalimetallihalo-
genidia kuten natriumkloridia, kaliumkloridia, edullisesti
natriumkloridia L-627:n vesiliukoisuuden parantamiseksi. Alka-
limetallikloridin pitoisuus tässä vesiliuoksessa on tavalli-
sesti 0,1-10 % (p/p), edullisesti 0,5-5 % (p/p), edullisemmin
1-3 % (p/p).

L-627:n vesiliuos voi myös sisältää orgaanista liuotinta, joka
ei estä kiteytymistä ja joka ei vaikuta haitallisesti
L-627:ään. Esimerkkeinä orgaanisesta liuottimesta voidaan
mainita vesiliukoiset orgaaniset liuottimet kuten C₁-C₆-alko-
holi, esimerkiksi metyylialkoholi, etyylialkoholi, n-propyyli-
alkoholi ja isopropyylialkoholi, sekä C₃-C₇-ketoni, esimerkik-

si asetoni. Edullisia esimerkkejä liuokseen sisällytettävistä orgaanisista liuottimista ovat C_1 - C_3 -alkoholi kuten metyylialkoholi ja etyylialkoholi sekä C_3 - C_5 -ketoni kuten asetoni, edullisemmin metyylialkoholi, etyylialkoholi ja asetoni. Vaikka näiden orgaanisten liuottimien pitoisuus L-627:n vesiliuoksessa riippuukin näiden liuottimien tyypistä, niin tämä pitoisuus on kuitenkin tavallisesti 0,1-10 % (til./til.), edullisesti 0,5-6 % (til./til.), edullisemmin esimerkiksi 1-3 % (til./til.). Käytännössä, etyylialkoholia käytettäessä sitä lisätään L-627:n vesiliuokseen siten, että sen pitoisuudeksi saadaan edullisesti 0,5-6 % (til./til.), edullisemmin 1-3 % (til./til.). Näitä liuottimia lisätään edullisesti sen jälkeen, kun L-627 on liuotettu veteen.

Oheisessa keksinnössä eutektisiin lämpötiloihin kuuluvat eutektinen piste ja lämpötilat, jotka ovat pienempiä kuin ne lämpötilat, joissa eutektinen kide voi muodostua. Käytännössä, käytettäessä L-627:n 2-prosenttista vesiliuosta, eutektisilla lämpötiloilla tarkoitetaan niitä lämpötiloja, joissa sähkövastus vaihtelee noin $10^{3,2}$ K Ω :sta alle $10^{4,6}$ K Ω :iin, erityisesti lämpötila-aluetta -10 - -2 °C.

L-627:n pitoisuus tässä L-627:n vesiliuoksessa tai siinä läsnäoleva vesiliukoinen orgaaninen liuotin vaikuttavat näihin eutektisiin lämpötiloihin, jotka ovat yleensä alueella -10 - -0,5 °C, edullisesti -6 - -1 °C, edullisemmin -4 - -2 °C.

Lämpötilat, joissa oheinen keksintö toteutetaan, ja jotka vaihtelevat eutektisista lämpötiloista alle 0 °C oleviin lämpötiloihin, vaihtelevat tavallisesti alueella -10 °C:sta alle 0 °C oleviin lämpötiloihin, edullisesti alueella -6 - -1 °C, edullisemmin -4 - -2 °C. Nämä eutektiset lämpötilat laskevat tavallisesti, kun L-627:n vesiliuokseen liuotetaan alkalimetallihalogenidia. Käytännössä, käytettäessä L-627:n 2-prosenttista etanoli-vesiliuosta, oheinen keksintö voidaan toteuttaa

pitämällä liuosta lämpötiloissa, jotka vaihtelevat alueella -10 - -0,2 °C, edullisesti -6 - -0,5 °C, edullisemmin -4 - -1 °C.

Vaikka sen ajanjakson, jonka ajan L-627:n vesiliuosta pidetään lämpötiloissa, jotka vaihtelevat eutektisista lämpötiloista alle 0 °C:n lämpötiloihin, pituus riippuukin L-627:n pitoisuudesta L-627:n vesiliuoksessa tai tämän vesiliuoksen sisältämästä vesiliukoisesta orgaanisesta liuottimesta, niin kuitenkin tämän ajanjakson pituus on yleensä 0,5-48 tuntia, edullisesti 5-30 tuntia, edullisemmin 10-20 tuntia.

Oheisen keksinnön mukaisessa kiteytysmenetelmässä on edullista jäädyttää L-627:n vesiliuos ennen tämän liuoksen pitämistä lämpötiloissa, jotka vaihtelevat eutektisista lämpötiloista alle 0 °C:n lämpötiloihin, kiteytyksen hyötysuhteen parantamiseksi.

Johtokykymittauksessa tämä jäädynyt tila tarkoittaa sitä, että L-627:n vesiliuoksen sähkövastus ylittää arvon $10^{4,6}$ KΩ. Vaikka lämpötila tämän vesiliuoksen jäädyttämiseksi riippuukin esimerkiksi L-627:n pitoisuudesta tai vesiliukoisen orgaanisen liuottimen pitoisuudesta tässä vesiliuoksessa, niin kuitenkin se on tavallisesti -40 - -10 °C, edullisesti -30 - -10 °C, edullisemmin -25 - -15 °C. Käytännössä, esimerkiksi siinä tapauksessa, jossa käytetty liuotin koostuu pelkästä vedestä, lämpötila tämän vesiliuoksen jäädyttämiseksi on -40 - -10 °C, edullisesti -30 - -10 °C, edullisemmin -25 - -15 °C. Ja esimerkiksi siinä tapauksessa, että L-627:n vesiliuos sisältää 2 % (til./til.) etanolia, niin lämpötila tämän vesiliuoksen jäädyttämiseksi on -40 - -10 °C, edullisesti -30 - -10 °C, edullisemmin -25 - -15 °C.

Jäädytys voidaan toteuttaa nopeasti tai jonkin ajanjakson aikana. Jäädyttämiseen tarvittava aika riippuu L-627:n pitoisuudesta vesiliuoksessa, vesiliuoksessa läsnäolevan vesiliukoi-

sen orgaanisen liuottimen pitoisuudesta ja liuoksen lämpötilasta jäädytys hetkellä, ja tämä aika vaihtelee yleensä alueella 0,5-48 tuntia, edullisesti 1-30 tuntia, edullisemmin 1-10 tuntia.

Oheisen keksinnön mukaisessa kiteytysmenetelmässä on edullista jäädyttää L-627:n vesiliuos sen jälkeen, kun tätä liuosta on pidetty lämpötiloissa, jotka vaihtelevat eutektisista lämpötiloista alle 0 °C:n lämpötiloihin, kiteytyksen hyötysuhteen parantamiseksi. Tässä jäädytystoimenpiteessä käytetyt lämpötilat riippuvat L-627:n pitoisuudesta tai vesiliukoisen orgaanisen liuottimen pitoisuudesta tässä vesiliuoksessa, niiden ollessa tavallisesti -40 - -10 °C, edullisesti -30 - -15 °C, edullisemmin -25 - -15 °C. Käytännössä, esimerkiksi siinä tapauksessa, jossa käytetty liuotin koostuu pelkästä vedestä, lämpötila tämän vesiliuoksen jäädyttämiseksi on -40 - -10 °C, edullisesti -30 - -10 °C, edullisemmin -25 - -15 °C. Ja esimerkiksi siinä tapauksessa, että L-627:n vesiliuos sisältää 2 % (til./-til.) etanolia, niin tämä vesiliuos jäädytetään lämpötilaan, joka on -40 - -10 °C, edullisesti -30 - -10 °C, edullisemmin -25 - -15 °C.

Jäädytys voidaan toteuttaa nopeasti tai jonkin ajanjakson aikana. Jäädyttämiseen tarvittava aika riippuu vesiliuoksessa läsnäolevan L-627:n pitoisuudesta, vesiliuoksessa läsnäolevan vesiliukoisen orgaanisen liuottimen pitoisuudesta ja liuoksen lämpötilasta jäädytys hetkellä, ja tämä aika vaihtelee yleensä alueella 0,5-48 tuntia, edullisesti 1-30 tuntia, edullisemmin 1-10 tuntia.

Keksinnön mukaisessa kiteytysmenetelmässä, kiteytyksen hyötysuhteen parantamiseksi, on edullista toistaa edellä mainittu toimenpidesarja, jossa liuos jäädytetään, pidetään lämpötiloissa, jotka vaihtelevat eutektisista lämpötiloista alle 0 °C:n lämpötiloihin, ja jäädytetään. Toistojen lukumäärä riippuu L-627:n pitoisuudesta vesiliuoksessa, vesiliukoisen orgaan-

nisen liuottimen pitoisuudesta vesiliuoksessa, jäädytykseen käytetyistä lämpötiloista, lämpötilan nostoon käytetyistä lämpötiloista ja jäähdyttämiseen käytetyistä lämpötiloista. Tämä toimenpidesarja toistetaan edullisesti 1-15 kertaa, edullisesti 2-10 kertaa.

Edelleen oheisessa keksinnössä saadaan kiteistä L-627-jauhetta sisältäviä lääkepulloja, kun edellä mainittu L-627:n kiteytys toteutetaan lääkepulloissa, kiteet kuivataan alennetussa paineessa ja lääkepullo suljetaan tiiviisti.

Kiteet, jotka on saatu toteuttamalla edellä mainittu keksinnön mukainen menetelmä lääkepulloissa, kuivataan alennetussa paineessa näissä lääkepulloissa. Tässä toimenpiteessä käytetty paine on yleensä 5 mmHg tai vähemmän, edullisesti 1-0,1 mmHg, edullisemmin 0,1-0,5 mmHg.

Kuivaustoimenpiteessä, joka toteutetaan alennetussa paineessa, vallitsevat lämpötilat riippuvat liuottimen sublimoitumislämmöstä, vesiliuoksen sisältämän L-627:n pitoisuudesta, vesiliuoksessa läsnäolevan vesiliukoisen orgaanisen liuottimen pitoisuudesta sekä paineesta kuivattaessa kiteitä alennetussa paineessa. Kiteiden sulamisen välttämiseksi ympäristön lämpötila asetetaan alkuvaiheessa korkeintaan arvoon 50 °C, jolloin kuivaaminen alennetussa paineessa voidaan toteuttaa lämpötiloissa, jotka eivät ylitä L-627-kiteiden sulamispistettä, minkä jälkeen, kun kiteiden vesipitoisuus on laskenut alueelle 6-8 % (p/p), kuivaamista jatketaan niin kauan, kunnes L-627-kiteiden kosteuspitoisuus saavuttaa noin arvon 2 % (p/p) tai vähemmän pitäen ympäristön lämpötila alueella 25-50 °C, edullisesti 30-45 °C. Kuivausvaiheessa preparaatin lämpötila ei ylitä L-627:n sulamispistettä, jonka täsmentäminen on vaikeata, koska sulamispiste nousee L-627-kiteiden sisältämän kosteuden hävitessä sublimoitumisen seurauksena, tämän lämpötilan ollessa kuitenkin alle 0 °C alennetussa paineessa tapahtuvan kuivauksen alkuvaiheessa, ja tämän lämpötilan voidessa nousta

korkeintaan alueelle 20-40 °C, kun kiteiden kosteuspitoisuus on pienentynyt arvoon 8 % tai sen alle.

Alennetussa paineessa tapahtuvaan kuivaukseen tarvittava aika riippuu muunmuassa L-627:n pitoisuudesta vesiliuoksessa, vesiliuoksessa läsnäolevan vesiliukoisen orgaanisen liuottimen pitoisuudesta sekä paineesta tai lämpötilasta kuivattaessa kiteitä alennetussa paineessa, ja tämä aika vaihtelee 4 tunnista 40 tuntiin, ollessa edullisesti 7-30 tuntia, edullisemmin 10-20 tuntia.

Siinä tapauksessa, että oheisen keksinnön mukainen kiteytys toteutetaan lääkepulloissa, kaikki vaiheet toteutetaan edullisesti steriileissä ja pölyttömissä olosuhteissa. Tässä tapauksessa L-627:n vesiliuos steriloidaan suodattamalla. Tämä sterilointi voidaan toteuttaa käyttämällä esimerkiksi noin 0,2 µm:n kalvosuodatinta, jolla voidaan poistaa hyvin pieniä hiukkasia. Käyttökelpoisina esimerkkeinä näistä kalvosuodattimista voidaan mainita nailonkalvo (NR-tyyppi; valmistaja Nihon Pall Ltd.) sekä polyvinylideenikalvo (GV-tyyppi; valmistaja Japan Millipore Corp.). Astioiden kuten lääkepullojen sterilointi voidaan toteuttaa esimerkiksi höyrysteriloimalla paineen alaisuudessa tai steriloimalla kuivan lämmön avulla, edullisesti höyrysteriloimalla paineen alaisuudessa (esim. 15-120 minuutin ajan 100-150 °C:n lämpötilassa). Vaikka L-627 annostellaankin lääkepulloihin edullisesti sen jälkeen, kun L-627 on liuotettu veteen, niin kuitenkin L-627 voidaan annostella myös sen jälkeen, kun L-627-kiteet on kuivattu jauhemaiseen tilaan. Annosteltava määrä vaihtelee alueella 50-1000 mg/ampulli.

Keksinnön yksityiskohtaisemmaksi kuvaamiseksi oheisen keksinnön mukaisen kiteisen yhdisteen valmistus lääkepulloissa voidaan toteuttaa myös seuraavasti: nimittäin:

- (a) L-627 liuotetaan veteen;
- (b) L-627:n vesiliuos steriloidaan suodattamalla, minkä jälkeen suodos annostellaan steriloituihin lääkepulloihin;

- (c) L-627:n vesiliuosta pidetään lämpötiloissa, jotka vaihtelevat liuoksen eutektisista lämpötiloista alle 0 °C oleviin lämpötiloihin;
- (d) vesiliuos kuivataan alennetussa paineessa, ja
- (e) lääkepullot suljetaan tiiviisti.

Samoin edellä olevassa menetelmässä on edullista, että (c') L-627:n vesiliuos jäädytetään ennen vaihetta (c), tai (c") liuos jäädytetään vaiheen (c) jälkeen, tai että toimenpidesarja (c'), (c) ja (c") toistetaan. Toivottaessa on myös mahdollista lisätä steriloitua vesiliukoista orgaanista liuotinta L-627:n vesiliuokseen.

Oheisessa keksinnössä lääkepulloilla tarkoitetaan kaikkia sellaisia astioita, joihin voidaan laittaa lääkettä ja jotka voidaan sulkea tiukasti steriileissä olosuhteissa, esimerkiksi lääkepulloja, ampulleja ja muita vastaavia.

Lääkepullot voidaan sulkea tiiviisti kumitulpalla tai kiinnittämällä niihin alumiinikorkki ja ampullit voidaan sulkea tiiviisti sulattamalla ne kiinni.

L-627 ja sen lähtöaineet voidaan syntetisoida esimerkiksi menetelmällä, joka on kuvattu patenttijulkaisussa EP 289801, tai analogisilla menetelmillä.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saatuja L-627-kiteitä voidaan käyttää bakteereja torjuvana aineena tavanomaisten menetelmien mukaisesti, ja niitä voidaan antaa turvallisesti esimerkiksi bakteereiden torjumista ajatellen tehokkaana määränä nisäkkäille, ihminen mukaan lukien, infektiosairauksien hoitamiseksi. Annoskoko vaihtelee huomattavasti riippuen vaikuttavasta aineesta, potilaan painosta ja sairauden oireista, annostelumuodosta, lääkärin tekemästä diagnoosista ja muista vastaavista sekoista. Tämä annoskoko on tavallisesti noin 200-3000 mg/vrk hoidettaessa aikuisissa esiintyviä infektiosai-

rauksia (esimerkiksi virtsatien infektiosairauksia, märkiviä sairauksia, hengityselinten infektiosairauksia tai sappitiehyeen infektiosairauksia ja muita vastaavia). Yleisesti, tätä bakteereja torjuvaa ainetta voidaan antaa laskimon sisäisenä injektiona liuottamalla se esimerkiksi tislattuun veteen.

Oheisessa keksinnössä saadaan aikaan menetelmä L-627-kiteiden valmistamiseksi, jonka tunnusomaisena piirteenä on vähäisempi kiteytymiseen liittyvä L-627-hävikki, pienempi lukumäärä käsitelyvaiheita ja näiden vaiheiden helppo toteuttaminen steriileissä ja pölyttömissä olosuhteissa, lääkkeen helppo annosteleminen täsmällisesti ja kvantitatiivisesti ja kiteiden nopea liukeneminen liuottimeen, joten aikaan saadaan edullinen menetelmä L-627-injektoiden valmistamiseksi.

Viite-esimerkki 1

200 mg yhdistettä L-627 liuotettiin 18 ml:aan tislattua vettä ja liuos suodatettiin kalvosuodattimen läpi (valmistaja Japan Millipore Corp.; SLGV 025 LS). Suodos pakastekuivattiin, jolloin saatiin jauhemaista yhdistettä L-627, johon lisättiin 1,8 ml steriloitua tislattua vettä, minkä jälkeen seos lämmitettiin korkeintaan 40 °C:n lämpötilaan L-627:n täydelliseksi liuottamiseksi. Tämän L-627:n vesiliuoksen annettiin seistä 3 tunnin ajan 5 °C:ssa jääkaapissa, minkä jälkeen tuloksena ollut kiteinen sakka otettiin talteen suodattamalla. Kiteet pestiin pienellä tilavuudella etanolin 50 % (til./til.) steriloitua vesiliuosta. Edellä kuvatulla tavalla pestyjä kiteitä lyofilisoitiin 12 tunnin ajan alennetussa paineessa, joka oli pienempi kuin 1 mmHg, pitäen samalla ympäristön lämpötila alueella 20-25 °C, minkä jälkeen lyofilisointia jatkettiin 3 tunnin ajan tässä samassa lyofilisointilaitteen sisäisessä paineessa, asettaen kuitenkin ympäristön lämpötila alueelle 35-40 °C. Sen jälkeen, kun lyofilisointi oli suoritettu loppuun, lyofilisointilaitteen sisäinen paine palautettiin normaalipaineeseen, jolloin kiteistä yhdistettä L-627 saatiin 152

mg (saanto 78 %). Täten saadun L-627:n kiteisyys varmistettiin polaroivalla mikroskoopilla.

Työskentelyesimerkki 1

200 mg yhdistettä L-627 liuotettiin 10 ml:aan tislattua vettä ja liuos suodatettiin kalvosuodattimen läpi (valmistaja Japan Millipore Corp.; SLGV 025 LS). Suodos laitettiin steriiliin lääkepulloon ja pullo laitettiin termostaattiin (valmistaja NESLAB Inc., RTE-9). Liuos jäähdytettiin -18 °C:n lämpötilaan, jolloin liuos jäättyi yhdessä tunnissa. Sitten lämpötila nostettiin alueelle -2 - -0,5 °C ja lämpötilaa pidettiin tällä alueella noin 2 tunnin ajan, minkä jälkeen lämpötila laskettiin arvoon -20 °C yhden tunnin aikana. Nämä lämpötilan nostamis- ja laskemistoimenpiteet toistettiin kahdesti, sitten lyofilisointilaitteen sisäinen paine laskettiin arvoon 1 mmHg tai sen alle. Lyofilisointia toteutettiin 12 tunnin ajan asettaen samalla ympäristön lämpötila alueelle 20-25 °C. Lyofilisointia jatkettiin edelleen 3 tunnin ajan lyofilisointilaitteen samassa sisäisessä paineessa, asettaen ympäristön lämpötila alueelle 35-40 °C. Sen jälkeen, kun lyofilisointi oli suoritettu loppuun, lyofilisointilaitteen sisäinen paine palautettiin normaalipaineeseen, jolloin kiteistä yhdistettä L-627 saatiin 199 mg (saanto 99,5 %). Täten saadun L-627:n kiteisyys varmistettiin polaroivalla mikroskoopilla.

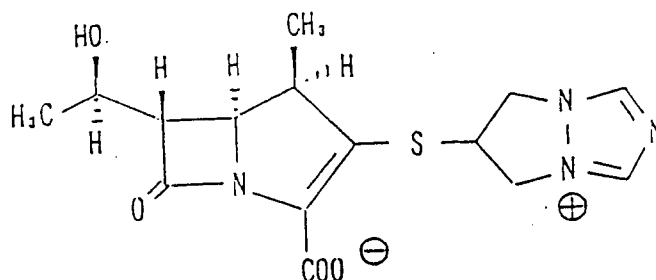
Työskentelyesimerkki 2

200 mg yhdistettä L-627 liuotettiin 10 ml:aan etanolin 2 % (til./til.) vesiliuosta ja liuos suodatettiin kalvosuodattimen läpi (valmistaja Japan Millipore Corp.; SLGV 025 LS). Suodos laitettiin steriiliin lääkepulloon ja pullo laitettiin termostaattiin (valmistaja NESLAB Inc., RTE-9). Liuos jäähdytettiin -20 °C:n lämpötilaan, jolloin liuos jäättyi yhdessä tunnissa. Sitten lämpötila nostettiin alueelle -3 - -0,5 °C ja lämpötilaa pidettiin tällä alueella noin 2 tunnin ajan, minkä jälkeen lämpötila laskettiin arvoon -18 °C yhden tunnin aikana. Nämä

lämpötilan nostamis- ja laskemistoimenpiteet toistettiin kahdesti, sitten lyofilisointilaitteen sisäinen paine laskettiin arvoon 1 mmHg tai sen alle. Lyofilisointia toteutettiin 12 tunnin ajan asettaen samalla ympäristön lämpötila alueelle 20-25 °C. Lyofilisointia jatkettiin edelleen 3 tunnin ajan lyofilisointilaitteen samassa sisäisessä paineessa, asettaen ympäristön lämpötila alueelle 35-40 °C. Sen jälkeen, kun lyofilisointi oli suoritettu loppuun, lyofilisointilaitteen sisäinen paine palautettiin normaalipaineeseen, jolloin kiteistä yhdistettä L-627 saatiin 199,2 mg (saanto 99,9 %). Täten saadun L-627:n kiteisyys varmistettiin polaroivalla mikroskoopilla.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä seuraavan kaavan mukaisen



(1R,5S,6S)-2-[(6,7-dihydro-5H-pyratsolo[1,2-a]-[1,2,4]triatso-
lium-6-yyli)]tio-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-karbapenee-
mi-3-karboksylaatin kiteyttämiseksi, t u n n e t t u siitä,
että menetelmä käsittää vaiheet, joissa tämän yhdisteen vesi-
liuos jäädytetään jäätäneeseen tilaan, ja sitä pidetään lämpö-
tiloissa, jotka vaihtelevat liuoksen eutektisesta lämpötilasta
alle 0 °C oleviin lämpötiloihin 0,5-48 tunnin ajan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että eutektinen lämpötila on alueella -10 - -0,5 °C.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että vesiliuosta pidetään lämpötiloissa, jotka vaihtelevat
liuoksen eutektisesta lämpötilasta alle 0 °C oleviin lämpö-
tiloihin, minkä jälkeen se jäädytetään.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että jäädytys toteutetaan -40 - -10 °C:n
lämpötilassa 0,5-48 tunnin aikana.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että lämpötilat, jotka vaihtelevat liuoksen eutekti-
sesta lämpötilasta alle 0 °C oleviin lämpötiloihin, ovat alu-
eella -6 - -1 °C.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vesiliuos sisältää alkalimetallihalogenidia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkalimetallihalogenidin pitoisuus vesiliuoksessa on 0,1-10 % (p/p).

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vesiliuokseen lisätään orgaanista liuotinta.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että orgaaninen liuotin on C₁-C₆-alkoholi tai C₃-C₇-ketoni.

10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että orgaanisen liuottimen pitoisuus vesiliuoksessa on 1-10 % (p/p).

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (1R,5S,6S)-2-[(6,7-dihydro-5H-pyratsolo[1,2-a]-[1,2,4]triatsoolium-6-yyli)]tio-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-karbapeneemi-3-karboksylaatin pitoisuus vesiliuoksessa on 0,5-10 % (p/p).

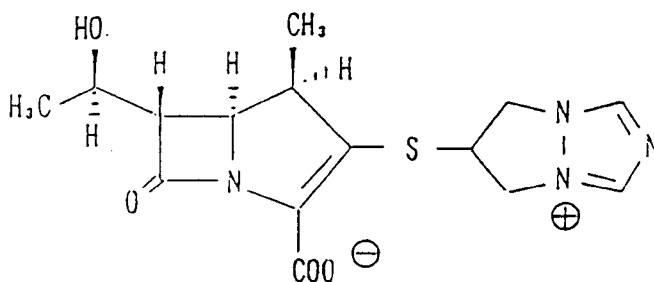
12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toimenpidesarja, jossa vesiliuos jäädytetään, sitä pidetään lämpötiloissa, jotka vaihtelevat liuoksen eutektisesta lämpötilasta alle 0 °C oleviin lämpötiloihin, toistetaan 1-15 kertaa.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu yhdiste kiteytetään lääkepullossa, tuloksena saadut kiteet kuivataan alennetussa paineessa, minkä jälkeen lääkepullo suljetaan tiiviisti.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että kuivaaminen toteutetaan siten, ettei lämpötila
ylitä alkuvaiheessa (1R,5S,6S)-2-[(6,7-dihydro-5H-pyratsolo-
[1,2-a]-[1,2,4]triatsolium-6-yyli)]tio-6-[(R)-1-hydroksietyy-
li]-1-metyyli-karbapeneemi-3-karboksylaattikiteiden sulamispis-
tettä, ja sitten, kun kiteiden vesipitoisuus on vähentynyt
alueelle 6-8 % (p/p), kuivaamista jatketaan niin kauan, kunnes
tämän yhdisteen kiteiden kosteuspitoisuus on saavuttanut noin
arvon 2 % (p/p) tai vähemmän, toimien ympäristön lämpötilassa,
joka on alueella 25-50 °C, ja alennetussa 5 mmHg:n tai pienem-
mässä paineessa 4-40 tunnin ajan.

Patentkrav

1. Förfarande för kristallisering av (1R,5S,6S)-2-[(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]-[1,2,4]triazolium-6-yl)]tio-6-[(R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-karbapenem-3-karboxylat med följande formel



k ä n n e t e c k n a t av att förfarandet omfattar stegen vari en vattenlösning av nämnda förening fryses till fruset tillstånd och sedan hålls i temperaturer som ligger mellan den eutektiska temperaturen för lösningen och temperaturer under 0 °C för en tid om 0,5-48 timmar.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att den eutektiska temperaturen ligger mellan -10 - -0,5 °C.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att vattenlösningen hålls vid temperaturer som ligger mellan den eutektiska temperaturen för lösningen och temperaturer under 0 °C, varefter den fryses.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 3, k ä n n e t e c k n a t av att frysningen utförs vid -40 - -10 °C under en tid om 0,5-48 timmar.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att temperaturerna som ligger mellan den eutektiska temperaturen för lösningen och temperaturer under 0 °C, ligger mellan -6 - -1 °C.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att vattenlösningen innehåller alkalimetallhalogenid.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t av att alkalimetallhalogenidhalten i vattenlösningen är 0,1-10 % (vikt/vikt).

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att ett organiskt lösningsmedel tillsätts i vattenlösningen.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t av att det organiska lösningsmedlet är en C₁-C₆-alkohol eller en C₃-C₇-keton.

10. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t av att koncentrationen av organiskt lösningsmedel i vattenlösningen är 1-10 % (vikt/vikt).

11. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att koncentrationen av (1R,5S,6S)-2-[(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]-[1,2,4]triazolium-6-yl)]tio-6-[(R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-karbapenem-3-karboxylat i vattenlösningen är 0,5-10 % (vikt/vikt).

12. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att serien av steg vari vattenlösningen fryses, och bibehålls vid temperaturer som ligger mellan den eutektiska temperaturen för lösningen och temperaturer under 0 °C, upprepas 1-15 gånger.

13. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att föreningen kristalliseras i en läkemedelsflaska, de resulterande kristallerna torkas under reducerat tryck, varefter läkemedelsflaskan försluts tätt.

14. Förfarande enligt patentkravet 13, k ä n n e t e c k -
n a t av att torkningen utförs i det första stadiet vid tempe-
raturer som inte överstiger smältpunkten för kristallerna av
(1R,5S,6S)-2-[(6,7-dihydro-5H-pyrazolo[1,2-a]-[1,2,4]triazolium-6-yl)]tio-6-[(R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-karbapenem-3-karboxylat och att därefter, då vattenhalten i kristallerna har minskat till 6-8 % (vikt/vikt), torkningen fortsättes tills fukthalten i kristallerna av nämnda förening är ca. 2 % (vikt/vikt) eller mindre medan man bibehåller omgivningens temperatur vid temperaturer som ligger mellan 25-50 °C, och under reducerat tryck om 5 mmHg eller mindre för en tid om 4-40 timmar.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

906064 CorD 477/00

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI 86729 CorD 477/00 88037 CorD 477/00

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP 480100 CORD 437/00
6639 ja 162242 CORD 437/04

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

04.05.98

Olli Martikainen

Allekirjoitus