



⑪

634 847

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT A5**

⑯1 Gesuchsnummer: 8361/77

⑯3 Inhaber:
Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)

⑯2 Anmeldungsdatum: 01.01.1978
Massgebende Daten für den Vorrang:
07.07.76; 06.07.77 (Art. 144 Abs. 2 PatG)

⑯2 Erfinder:
Dennis Edward Clark, Basking Ridge/NJ (US)
Robert Charles Blyth, North Plainfield/NJ (US)

⑯4 Patent erteilt: 28.02.1983

⑯4 Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

⑯4 **Verfahren zur Herstellung von festem Natriumamoxycillin.**

⑯5 In einem Verfahren zur Herstellung von festem Natriumamoxycillin wird eine Lösung von Natriumamoxycillin in einem Lösungsmittelsystem aus Wasser und mindestens einem sekundären oder tertiären Alkohol gefriergetrocknet. Das erhaltene feste Produkt ist von gröserer Reinheit und deshalb stabiler für die Lagerung als dies mit den bisher bekannten Verfahren möglich war.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von festem Natriumamoxycillin, 6-[D- α -amino-p-hydroxyphenylacetamido]-penicillansäure-natriumsalz, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Lösung von Natriumamoxycillin in einem Lösungsmittelsystem aus Wasser und mindestens einem sekundären oder tertiären Alkohol mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, der zumindest in einer Konzentration von 5 g/100 ml in Wasser bei 25°C löslich ist, gefriertrocknet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Lösungsmittelsystem verwendet, das mindestens 2 Volumenprozent Alkohol enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Lösungsmittelsystem verwendet, das 4 bis 50 Volumenprozent sekundären oder tertiären Alkohol enthält.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Lösungsmittelsystem verwendet, das 8 bis 35 Volumenprozent sekundären oder tertiären Alkohol enthält.

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Lösungsmittelsystem verwendet, das 10 bis 25 Volumenprozent sekundären oder tertiären Alkohol enthält.

6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man einen tertiären Alkohol verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man tert.-Butanol verwendet.

8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Natriumamoxycillinlösung verwendet, die unmittelbar vor dem Einfrieren eine Konzentration von 8 bis 20 g/100 ml aufweist.

9. Verfahren nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Natriumamoxycillinlösung verwendet, die eine Konzentration von 10 bis 15 g/100 ml aufweist.

10. Verfahren nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Natriumamoxycillinlösung verwendet, die eine Konzentration von 12 g/100 ml aufweist.

11. Verfahren nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man das Gefriertrocknen bei einer Anfangstemperatur unter -25°C durchführt.

12. Verfahren nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man das Gefriertrocknen bei einer Anfangstemperatur unter -30°C durchführt.

13. Verfahren nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man das Gefriertrocknen bei einer Anfangstemperatur unter -35°C durchführt.

14. Verfahren nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Anfangstemperatur allmählich so steigert, dass kein Schmelzen auftritt, bis zu einer solchen Endtrockentemperatur, dass nicht über 10 Gewichtsprozent des Lösungsmittels in dem Feststoff zurückbleiben.

15. Verfahren nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man die Anfangstemperatur im Verlauf von mindestens einem Tag allmählich auf eine Endtrockentemperatur von nicht über 60°C steigert.

16. Verfahren nach Anspruch 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Endtrockentemperatur von nicht über 50°C verwendet.

17. Verfahren nach Anspruch 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Produkt herstellt, das nicht über 6 Gewichtsprozent Restlösungsmittel enthält.

18. Verfahren nach Anspruch 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Lösung, die 10 g Natriumamoxycillin je 100 ml 2 bis 30 volumenprozentigem wässrigen tert.-Butanol enthält, gefriertrocknet.

19. Verfahren nach Anspruch 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man pyrogenfreie Lösungsmittel verwendet.

20. Festes Natriumamoxycillin, hergestellt nach Anspruch 1 bis 19, 0,5 bis 10 Gewichtsprozent sekundären oder tertiären Alkohol mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen enthaltend.

21. Festes Natriumamoxycillin nach Anspruch 20, tert.-Butanol enthaltend.

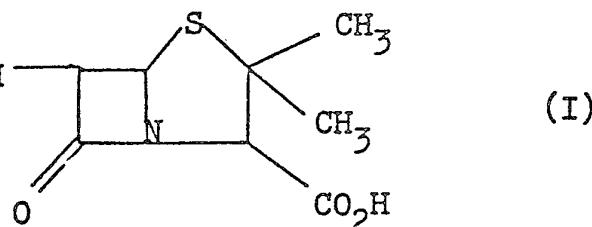
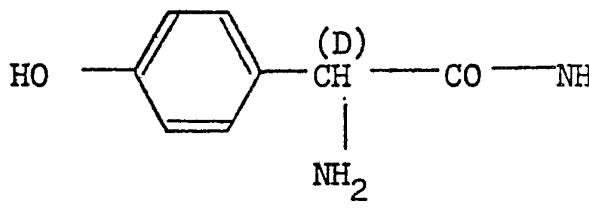
22. Festes Natriumamoxycillin nach Anspruch 20 und 21, 0,5 bis 6 Gewichtsprozent tert.-Butanol enthaltend.

23. Verwendung des nach Anspruch 1 bis 19 hergestellten festen Natriumamoxycillins zur Herstellung von Injektionslösungen.

24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Injektionslösung Natriumamoxycillin, hergestellt nach Anspruch 1 bis 19, und übliche pharmakologisch verträgliche Verdünnungsmittel enthält.

40

In der GB-PS 1 241 844 ist unter anderem das Amoxycillin der Formel I und dessen Salze beschrieben.



Einer der grössten Vorteile dieses Penicillins, das bekanntlich ein sehr gutes und breites antibakterielles Spektrum hat, ist, dass es nach oraler Verabreichung sehr gut absorbiert wird. Gelegentlich ist es jedoch wünschenswert, die Verbindung parenteral zu verabreichen. Man kann zwar gemäss der GB-PS 1 241 844 das Natriumsalz von Amoxycillin herstellen, das in sterilem Wasser gelöst als Injektionslösung verwendbar ist. Jedoch enthält das auf diese Weise hergestellte Natriumsalz bis zu 10% Verunreinigungen, die allerdings genügend verträglich sind, um die Verwendung des bekannten Natriumsalzes für Injektionslösungen nicht zu verhindern.

Es wäre jedoch eindeutig von Vorteil, wenn ein Verfahren

zur Verfügung stünde, in dem Natriumamoxycillin mit einer verbesserten Reinheit und einer guten Stabilität bei der Lagerung hergestellt werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von festem Natriumamoxycillin (6-[D- α -Amino-p-hydroxyphenylacetamido]-penicillansäure-natriumsalz), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Lösung von Natriumamoxycillin in einem Lösungsmittelsystem aus Wasser und mindestens einem sekundären oder tertiären Alkohol mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, der zumindest in einer Konzentration von 5 g/100 ml in Wasser bei 25°C löslich ist, gefriertrocknet.

Das im erfindungsgemässen Verfahren verwendete

Lösungsmittelsystem ist ein homogenes Gemisch der einzelnen Bestandteile. Der sekundäre oder tertiäre Alkohol kann in jeder Konzentration von etwa 2 bis etwa 60% vorhanden sein (oder bis zu seiner höchsten Vermischbarkeit, wenn diese niedriger ist).

Das Lösungsmittelsystem enthält im allgemeinen 4 bis 50 Volumenprozent, insbesondere 8 bis 35 Volumenprozent, vorzugsweise etwa 10 bis etwa 25 Volumenprozent sekundären oder tertiären Alkohol. Man kann zwar auch ein Gemisch eines sekundären und eines tertiären Alkohols verwenden, das ist jedoch im allgemeinen weniger angebracht als die Verwendung einer einzelnen Verbindung.

Das Lösungsmittelsystem kann geringe Mengen anderer pharmakologisch verträglicher Lösungsmittel enthalten, wie einen primären Alkohol. Vorzugsweise sind jedoch derartige Lösungsmittel nicht vorhanden.

Geeignete sekundäre und tertiäre Alkohole im erfindungsgemäßen Verfahren sind sek.-Butanol, tert.-Butanol, 2-Pentanol, 3-Pentanol und 2-Methylbutan-2-ol. Bevorzugt ist tert.-Butanol.

Es wurde festgestellt, dass die Verwendung von tert.-Butanol in dem Lösungsmittelsystem beträchtliche und unerwartete Vorteile bringt, insbesondere in bezug auf die leichte Handhabung des Verfahrens, die hohe Reinheit und die toxikologische Verträglichkeit des Produkts, die niedrigen Lösungsmittelrückstände und die Abwesenheit von unlöslichen Teilchen bei der Wiederauflösung.

Die Konzentration an Natriumamoxycillin in der Lösung vor dem Gefriertrocknen beträgt zweckmässigerweise 8 bis 20 g/100 ml, insbesondere 10 bis 15 g/100 ml, z.B. etwa 12 g/100 ml.

Die zu gefriertrocknende Lösung kann nach jeder herkömmlichen Weise hergestellt werden, am geeignetsten ist jedoch die Zugabe einer Lösung einer Natriumbase zu einer Suspension des als Zwitterion vorliegenden Amoxycillins in einem Gemisch von Wasser und einem sekundären oder tertiären Alkohol und anschliessendem Einstellen der Volumina.

Als Amoxycillin wird vorzugsweise Amoxycillin-trihydrat, als Base vorzugsweise Natriumhydroxid verwendet, obwohl Trinatriumphosphat auch möglich ist.

Im allgemeinen wird die Lösung der Natriumbase langsam zugesetzt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Es muss darauf geachtet werden, dass kein zu grosser Überschuss an Base vorhanden ist. Im allgemeinen sind 1 bis 1,2 Äquivalente, z.B. etwa 1,1 Äquivalente Natriumbase notwendig.

Im erfindungsgemäßen Verfahren sollte die Temperatur der Lösungen zu jeder Zeit unter 25°C betragen, um die Zersetzung möglichst gering zu halten. Zweckmässigerweise liegt die Temperatur der Lösungen nach Beginn der Zugabe der Base nicht über 20°C.

Im allgemeinen werden die Lösungsmittel vor der Verwendung pyrogenfrei gemacht.

Die Natriumamoxycillinlösung sollte gleich nach ihrer Herstellung entweder für die weitere Verwendung oder für die Lagerung gekühlt werden, z.B. auf etwa 0°C. Es scheint jedoch angebracht, die Lösung so bald wie möglich nach ihrer Herstellung gefriertrocknen.

Das Gefriertrocknen kann in herkömmlicher Weise erfolgen, die Lösung wird gefroren und dann niederen Temperaturen und Drücken unterworfen, so dass das Lösungsmittel ohne Schmelzen des Produkts entfernt wird. Im erfindungsgemäßen Verfahren wird das gefrorene Material so lange getrocknet, bis ein festes Pulver entstanden ist, das nicht über 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise nicht über 6 Gewichtsprozent Rest-Lösungsmittel, enthält.

Die Anfangstemperatur, bei der das Abdampfen des Lösungsmittels beginnt, sollte unter -25°C, insbesonders

unter -30°C, vorzugsweise unter -35°C liegen. Der Druck wird im allgemeinen auf unter 26,66 Pa vermindert.

Die Verdampfung der Lösungsmittel verursacht eine Abkühlung der Lösung, die wiederum dadurch langsamer trocknet. Die Verdampfung kann durch Erwärmen beschleunigt werden, man lässt die Temperatur des gefrorenen Materials allmählich ansteigen. Die Geschwindigkeit, mit der erwärmt wird und mit der die Temperatur der Lösung ansteigt, muss so sein, dass das Produkt nicht schmilzt. Die Erwärmungsgeschwindigkeit hängt von der Geschwindigkeit ab, mit der der Lösungsmitteldampf aus der Atmosphäre über dem gefrorenen Material entfernt wird. Steigt der Lösungsmitteldampfdruck, d.h. die Menge an Dampf, zu stark, so beginnt das Produkt zu schmelzen. D.h. die Erwärmungsgeschwindigkeit hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie dem Druck, der an den Feststoff angelegt werden kann, und der Ausdehnung der Oberfläche, von der das Lösungsmittel entweichen kann. Diese Faktoren sind an sich bekannt, eine geeignete Erwärmungsgeschwindigkeit kann im allgemeinen empirisch festgestellt werden. Im erfindungsgemäßen Verfahren beträgt die Endtemperatur, bei der die Trocknung erfolgt, im allgemeinen nicht über 60°C, vorzugsweise nicht über 50°C. Im erfindungsgemäßen Verfahren dauert das Trocknen im allgemeinen 1 bis 3 Tage.

Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Tatsache, dass die zu gefriertrocknende Lösung in offene Ampullen eingefüllt werden kann, die in den Gefriertrockner gestellt werden. Durch das Gefriertrocknen erhält man festes Natriumamoxycillin, das sich bereits in den Glasampullen befindet, die dann verschlossen werden können. Dieses Verfahren ist einfach und kann leicht unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden.

Der im erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Feststoff scheint dann besonders stabil zu sein, wenn er etwa 0,5 bis 10 Gewichtsprozent eines sekundären oder tertiären Alkohols, insbesondere tert.-Butanol, enthält.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Lösung von Natriumamoxycillin in einem Gemisch von Wasser und tert.-Butanol gefriertrocknet. Vorzugsweise enthält die zu gefriertrocknende Lösung 10 bis 15 g Natriumamoxycillin je 100 ml 2 bis 30 volumenprozentigem wässrigen tert.-Butanol.

Das im erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte feste Natriumamoxycillin enthält vorzugsweise 0,5 bis 6 Gewichtsprozent tert.-Butanol und bis zu etwa 4 Gewichtsprozent Wasser.

Das im erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte feste Natriumamoxycillin kann in steriles Wasser gelöst und für Injektionslösungen für Menschen und Tiere verwendet werden.

Diese Injektionslösungen enthalten eine wässrige Lösung des Natriumamoxycillins, mit 0,5 bis 6 Gewichtsprozent, vorzugsweise nicht über 4 Gewichtsprozent, tert.-Butanol.

Obwohl wässriges Äthanol hin und wieder als Lösungsmittel für die Gefriertrocknung verwendet worden ist, konnte bisher kein Hinweis auf eine Verwendung von tert.-Butanol zur Herstellung von antibakteriellen Mitteln, wie einem Penicillin- oder Cephalosporin-Salz, gefunden werden.

Die Beispiele erläutern die Erfundung.

Beispiel 1

174 g Amoxycillin-trihydrat werden in einem Gemisch von 100 ml tert.-Butanol und 500 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wird bei 15°C bis zum Entstehen einer klaren Lösung mit 230 ml 2n Natronlauge neutralisiert. Die klare Lösung wird filtriert, mit Wasser auf 1 Liter aufgefüllt und auf 0°C abgekühlt. Die kalte Lösung wird in abgemessenen

Einheiten in Glasampullen eingefüllt, auf die vorgekühlten Fächer eines Gefriertrockners gestellt, gefroren und wie folgt getrocknet:

Gefriertrocknen	6 Stunden
-45°C unter verminderter Druck	0 bis 4 Stunden
-45°C bis +40°C	4 bis 38 Stunden
40°C	38 bis 42 Stunden

Das entstandene Produkt enthält ausser dem Natriumamoxycillin noch 1 bis 3 Gewichtsprozent tert.-Butanol und 1 Gewichtsprozent Wasser.

Die Reinheit des derart hergestellten Natriumamoxycillins wird mit der Reinheit zwei anderer Produkte verglichen. Das eine Produkt wird in Abwesenheit von tert.-Butanol gefriertrocknet, in dem anderen wird das tert.-Butanol durch Äthanol ersetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I
Reinheit der Produkte

Lösungsmittel	% Reinheit des Natriumamoxycillins (wasserfrei)
Wasser	85
15 Volumenprozent Äthanol/Wasser	87
25 Volumenprozent tert.-Butanol/Wasser	95

Die Lagerungsstabilität des erfindungsgemäss hergestellten Natriumamoxycillins wird mit der eines Produkts verglichen, das mit Äthanol anstelle von tert.-Butanol gefriertrocknet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengefasst.

getrocknet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengefasst.

5	Tabelle II		
	Lösungsmittel	Stabilität der Produkte	
15 Volumenprozent Äthanol/Wasser	% Amoxycillin nach der Lagerung	12 Wochen bei 45°C	6 Monate bei Raumtemperatur
10 Volumenprozent tert.-Butanol/Wasser			

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Gefriertrocknung von Natriumamoxycillin aus einem Gemisch von Wasser und tert.-Butanol ein reineres und stabileres Produkt gibt als die Gefriertrocknung aus Wasser allein oder aus einem Gemisch von Äthanol und Wasser.

Beispiel 2

Eine Aufschlämmung von Amoxycillin-trihydrat (entsprechend 450 g aktiven Materials) in 1,7 Liter Wasser und 0,3 Liter tert.-Butanol wird bei 22°C mit 1,1 Äquivalent 2n Natronlauge versetzt. Die entstandene klare Lösung wird sofort auf 0°C abgekühlt und steril bis auf eine Höhe von 0,95 bis 1,0 cm in die Trockenbleche eines Gefriertrockners eingefüllt. Die Bleche werden auf die vorgekühlten Fächer des Gefriertrockners gestellt, auf -50°C gefroren und entsprechend Beispiel 1 getrocknet. Das entstandene Natriumamoxycillin hat eine Reinheit von 94,3% (auf wasserfreier Basis) und enthält 1,2 Gewichtsprozent Feuchtigkeit und 0,9 Gewichtsprozent tert.-Butanol.