

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144476 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



- (21) Ansøgning nr. 1134/76 (51) Int.Cl.³ C 07 D 499/68
(22) Indleveringsdag 16. mar. 1976 C 07 D 499/18
(24) Løbedag 16. mar. 1976
(41) Alm. tilgængelig 18. sep. 1976
(44) Fremlagt 15. mar. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 17. mar. 1975, 558763, US
- (71) Ansøger BRISTOL-MYERS COMPANY, New York, US.
- (72) Opfinder Joseph H. Grossman, US: Glenn A. Hardcastle Jr., US.
- (74) Fuldmægtig Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.
-
- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af
amoxicillin-trihydrat.

Den foreliggende opfindelse angår en forbedret fremgangsmåde til fremstilling af amoxicillin-trihydrat. Ved fremstillingen af amoxicillin ved acylering af silylet 6-aminopenicillansyre med det passende syrechloridhydrochlorid bliver mere specielt fremgangsmådens effektivitet og produktets renhed forøget ved en ny udvindingsproces bestående af isolering fra acyleringsreaktionsblandingen af fast amoxicillinhydrochlorid, der dernæst let omdannes til amoxicillin-trihydrat.

Den første kommercielle penicillin med en α -aminogruppe på 6-acylamido-sidekæden var ampicillin, der er 6-(D- α -amino- α -phenylacetamido)-penicillansyre (se U.S.A. patentskrift nr. 2.985.648). Amoxicillin er en antibakteriel forbindelse, som anvendes i human terapi, og den markedsføres som trihydratet af den frie syre (d.v.s. zwitterionen).

DK 144476 B

Den er f.eks. beskrevet i Journal of the Chemical Society (London), p. 1920-1922 (1971) og Antimicrobial Agents and Chemotherapy - 1970 p. 407-430 (1971) samt i U.S.A. patentskrift nr. 3.674.776 (se også U.S.A. patentskrift nr. 3.192.198). Dens kemiske navn er 6-[D- α -amino- α -(p-hydroxyphenyl)acetamidol]penicillansyre.

Anvendelsen af aminosyrechlorid,hydrochlorider til fremstilling af sådanne α -aminopenicilliner er beskrevet i patentlitteraturen. Britisk patentskrift nr. 938.321 og 959.853 omhandler deres anvendelse under vandfri betingelser (i sidstnævnte tilfælde anvendes en silyl-gruppe til beskyttelse af carboxylgruppen på 6-aminopenicillansyre under acylering; dette er også omhandlet i britisk patentskrift nr. 1.008.468 og U.S.A. patentskrift nr. 3.249.622). Britisk patentskrift nr. 962.719 omhandler anvendelsen af aminosyrechlorid,hydrochlorider i kold vandig acetone. Disse penicilliner er amphotere aminosyrer, og til deres isolering (f.eks. som omhandlet i U.S.A. patentskrifter nr. 3.157.640 og 3.271.389) har været anvendt visse alifatiske usymmetrisk forgrenede sekundære aminer (ofte kaldet flydende aminharpikser), som tidligere har været anvendt til isolering af 6-aminopenicillansyre, der også er en amfoter aminosyre (se U.S.A. patentskrift nr. 3.008.956). Forbedrede fremgangsmåder til isolering og rensning af sådanne penicilliner er omhandlet, f.eks. i U.S.A. patentskrift nr. 3.180.862 via β -naphthalensulfonater og i U.S.A. patentskrift nr. 3.198.804 via mellemproduktisolering og efterfølgende let hydrolyse af hetacillin.

Anvendelse af en silylgruppe til beskyttelse af carboxylgruppen i en naturlig penicillin under kemisk spaltning til 6-aminopenicillansyre er omhandlet i U.S.A. patentskrift nr. 3.499.909. Anvendelsen af silyleret 6-aminopenicillansyre under vandfri acylering med aminosyrechlorid,hydrochlorider er omhandlet i talrige patentskrifter, f.eks. U.S.A. 3.478.018, U.S.A. 3.595.855, U.S.A. 3.654.266, U.S.A. 3.479.338 og U.S.A. 3.487.073. Nogle af disse patentskrifter omhandler ligeledes anvendelsen af flydende aminharpikser.

Britisk patentskrift nr. 1.339.605 indeholder forskellige specifikke og detaljerede eksempler på fremstillingen af amoxicillin ved omsætning af et silyleret derivat af 6-aminopenicillansyre med et reaktionsdygtigt derivat (inklusive chlorid,hydrochloridet) af D-(-)- α -amino-p-hydroxyphenyleddikesyre, hvori aminogruppen er beskyttet, med efterfølgende fjernelse af silylgruppen eller -grupperne ved hydrolyse eller alkoholyse, og derefter om muligt udvinding af amoxicillinet, sædvanligvis som det krystallinske trihydrat. Således er i eksempel 1 krystallinsk amoxicillin opnået ved isoelektrisk udfældning fra

en vandig opløsning, f.eks. ved pH-værdi 4,7. Rensning er formentlig opnået i dette eksempel ved opløsning af det rå produkt (før isoelektrisk udfældning) i vand ved en sur pH-værdi såsom 1,0 (f.eks. i vandig saltsyre) i nærværelse af et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel, såsom methyilisobutylketon (4-methylpentan-2-on). Stort set samme fremgangsmåde er anvendt i U.S.A. patentskrift nr. 3.674.776.

I U.S.A. patentskrift nr. 3.674.776 (eksempel 10) forekommer en specifik fremstilling af krystallinsk amoxicillinhydrochlorid, trihydrat. Der opnåedes et udbytte på ca. 74% (1,6 g) ved opløsning af amoxicillin-trihydrat (2 g) i en blanding af 5 ml vand og 2,5 ml 6 N HCl til dannelse af en opløsning af det meste af det faste stof som hurtigt filtreredes og henstod ved 5°C; dernæst opsamledes krystallerne ved filtrering, vaskedes med en lille smule koldt vand og tørredes i en ovn ved 35-40°C.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde af den i kravets indledning angivne art til fremstilling af amoxicillin-trihydrat, ved hvilken man i rækkefølge

a) silylerer 6-aminopenicillansyre, fortrinsvis med chlortrimethylsilan (TMCS) eller hexamethyldisilazan (HMDS) i et vandfrit opløsningsmiddel, fortrinsvis methylenchlorid i nærværelse af en stærk base, fortrinsvis en tertiær alifatisk amin og specielt triethylamin,

b) acylerer den silylerede 6-aminopenicillansyre med D-(-)-2-para-hydroxyphenylglycinchlorid, hydrochlorid i nærværelse af en svag base, fortrinsvis dimethylanilin, og hydrochloridet deraf,

c) hydrolyserer og neutraliserer acyleringsproduktet til fremstilling af amoxicillin-trihydrat, og

d) udvinder amoxicillin-trihydratet,

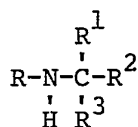
hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man blander produkterne fra acyleringsreaktionen i trin b) med vand ved en stærkt sur pH-værdi i nærværelse af store mængder chloridion til dannelse og fældning af fast amoxicillin, hydrochlorid, som dernæst opsamles og blandes med en opløsning af en flydende, basisk, højmolekylær alifatisk amin i et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en væsentlig mængde vand, hvorefter man lader denne blanding henstå i et tidsrum, som er tilstrækkeligt til fuldstændig krystallisation af amoxicillin-trihydrat og endelig opsamler amoxicillin-trihydratet.

Når man blander produkterne fra acyleringsreaktionen i trin b) med vand, anvendes fortrinsvis et vandvolumen, som er ca. det halve af voluminet af acyleringsreaktionsblandingen, fortrinsvis ved en pH-værdi under 2, med tilsætning af hydrogenchlorid om nødvendigt til indstilling af pH-værdien. Nærværelsen af store mængder chloridion kan eksempelvis opnås ved tilsætning af NaCl i en vægtmængde på indtil 30%, og fortrinsvis ca. 20%, af vægten af det anvendte vand til hydrolyse til dannelse og fældning af fast amoxicillin,hydrochlorid. Fortrinsvis tilsættes opløsningen af en flydende, basisk højmolekylær alifatisk amin i et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel gradvis og fortrinsvis i methylenchlorid eller methyilisobutylketon, i nærværelse af en vandmængde, som fortrinsvis er ca. 10 vægtprocent af det organiske opløsningsmiddel, og fortrinsvis ved ca. 25°C eller derunder.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opnås amoxicillin-trihydrat i høje udbytter af fremragende kvalitet uden den lange omdannelsestid, som knytter sig til den tidligere fremgangsmåde, hvor den rå amoxicillin i acyleringsreaktionsblandingen omdannedes ved behandling med acetone over et væsentligt tidsrum til den tilsvarende acetone-additionsforbindelse (se britisk patentskrift 1.224.619), som dernæst isoleredes og hydrolyseredes til amoxicillin. Forsøg på at acylere med Dane's salt gav acyleringsudbytter på kun ca. 55% sammenlignet med udbytter på ca. 80% som opnås ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. Ud over udbyttet har denne fremgangsmåde den fordel frem for andre kendte fremgangsmåder, at den giver høj produktivitet (produktvægt pr. reaktionsvolumen), og i visse tilfælde højere produktrenhed.

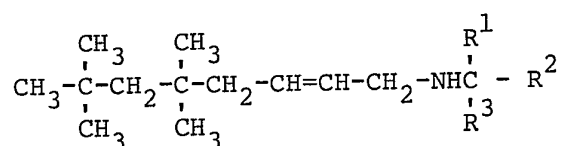
Denne fremgangsmåde giver også amoxicillin-trihydrat af bedre kvalitet (d.v.s. mindre farve, mindre indhold af DMA og mindre sandsynlighed for forringelse i styrke, som følge af den krævede kortere tid) end ved fremgangsmåden, hvor man afkøler acyleringsblandingen til fremstilling af en meget sur vandig opløsning, fraskiller den vandige fase og dernæst hæver dens pH-værdi til det isoelektriske punkt.

Flydende, basiske, højmolekylære alifatiske aminer, som kan anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har formlen



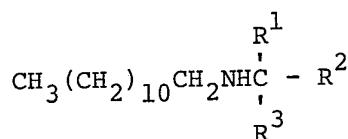
hvor R betegner en alifatisk gruppe med fra 10 til 14 carbonatomer, og R^1 , R^2 og R^3 hver betegner alkylgruppe med tilsammen fra 11 til 14 carbonatomer. Denne klasse af forbindelser er således alifatiske sekundære aminer tilhørende gruppen af ligekædede, forgrenede, mættede, umættede, symmetriske og usymmetriske, sekundære aminer.

En foretrukket, flydende, basisk, højmolekylær, alifatisk amin er "Amberlite LA-1"-harpiks. "LA-1"-harpiks er en i handelen tilgængelig blanding af sekundære aminer, hvor i hver sekundær amin har formlen



hvor R^1 , R^2 og R^3 hver for sig betegner en monovalent alifatisk carbonhydridgruppe, og hvor R^1 , R^2 og R^3 tilsammen indeholder fra 11 til 14 carbonatomer. Denne særlige blanding af sekundære aminer, som undertiden omtales som "liquid Amine Mixture No. I", er en klar, ravgul væske med følgende fysiske egenskaber: molekylvægt 351-393; frysepunkt under -80°C ; neutralisationsækvivalent 380-410; syrebindende kapacitet 2,5-2,7 mækv./g; viskositet ved 25°C 72 cps; vægtfylde ved 25°C 0,84; % (volumen) destilleret ved 10 mm under 160°C = 5% maksimum; 50% (volumen) destillationspunkt ved 10 mm = 210°C .

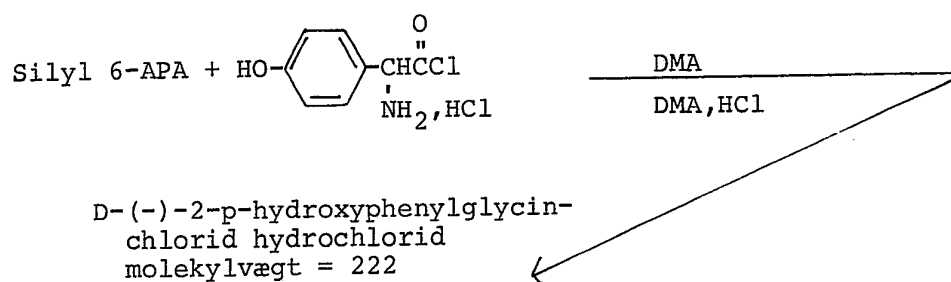
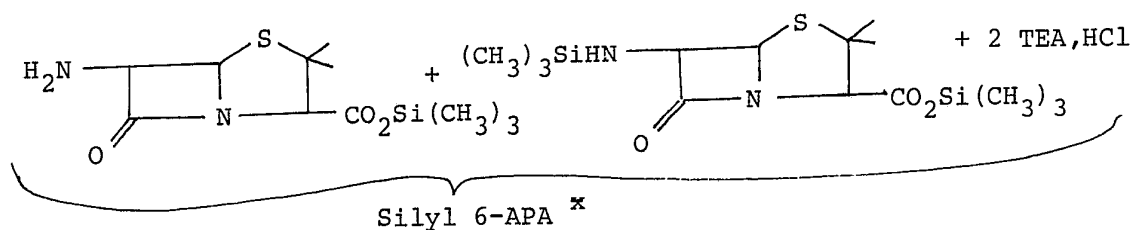
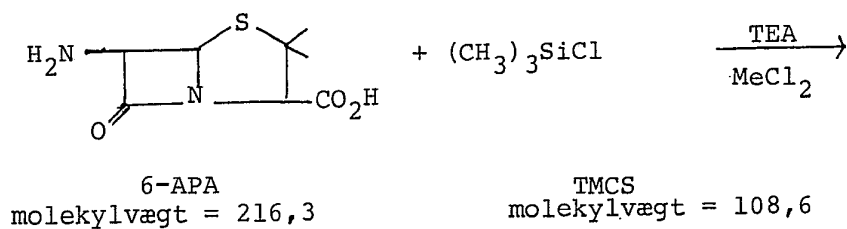
"Amberlite LA-1" er således en alifatisk, usymmetrisk, umættet, sekundær amin. En anden foretrukket flydende basisk, højmolekylær, basisk amin "Amberlite LA-2" er en tilsvarende amin, bortset fra at den er ligekædet og mættet. "LA-2" har formlen



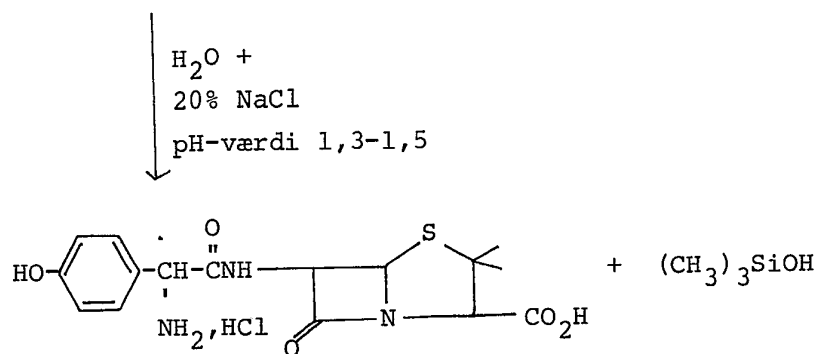
hvor R^1 , R^2 og R^3 hver for sig betegner en monovalent, alifatisk carbonhydridgruppe, og hvor R^1 , R^2 og R^3 tilsammen indeholder fra 11 til 14 carbonatomer. Denne særlige blanding af sekundære aminer, der undertiden omtales som "Liquid Amine Mixture No. II", er en klar, ravgul væske med følgende fysiske egenskaber: viskositet ved 25°C 70 cps. vægtfylde ved 20°C 0,826; brydningsindeks ved 25°C 1,4554; destillationsinterval ved 10 mm indtil 170°C - 0,5%, $170-220^\circ\text{C}$ - 3%, $220-230^\circ\text{C}$ - 90% og over 230°C - 6,5%.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i det følgende eksempel. Alle temperaturer er i °C. Følgende forkortelser er anvendt i eksemplet:

6-APA	6-aminopenicillansyre
MeCl ₂	methylenchlorid
MIBK	methyilisobutylketon
TEA	triethylamin
TCMS	trimethylchlorsilan
HMDS	hexamethyldisilazan
DMA	N,N-dimethylanilin
MILA	15% (volumen) opløsning af "LA-1" i MIBK
MeLA	15% (volumen) opløsning af "LA-1" i MeCl ₂
KF	vandanalyse ved Karl Fischer-metode

Eksempel

Silyleret amoxicillinhydrochlorid
molekylvægt = 473,9



Amoxicillinhydrochlorid
molekylvægt = 401,5

MILA
↓
Amoxicillin-trihydrat
molekylvægt = 419,4

- * Det antages, at 2 mol TMCS giver en blanding af silylerede forbindelser med 100% carboxylgruppesilylering og ca. 60% silylering på aminogruppen.

MATERIALER

	<u>nødvendig vægt & volumen</u>	<u>mol</u>	<u>mol- forhold</u>
6-APA	1 kg (KF = 0,02%)	4,62	1,0
MeCl ₂	20 liter (molekylsi-tørret) efter behov (1)	-	-
TEA	1,29 liter (2)	9,26	2,
TMCS	1,17 liter (vægtfylde = 0,854)	9,26	2,
DMA	0,696 liter	5,48	1,2
DMA,HCl	1,49 kg opløsning (3)	2,82	0,61
D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchlorid hydrochlorid	1,26 kg 82% ren	4,63	1,0
Vand	12,5 liter eller 50% af <u>målt</u> acyleringsblandingsvolumen -- også efter behov	-	-
Natriumchlorid	2,5 kg eller 20% af vand- volumenet	-	-
6 <u>N</u> HCl	efter behov	-	-
15% "LA-1"- harpiks/MIBK (MILA)	37,5 liter "LA-1" i MIBK (5,625 liter "LA-1" i 37,5 liter totalt volumen)	-	-
Filterhjælp (diatoméjord)	500 g syre-vasket (eller lav Fe-indhold)	-	-

- Noter: (1) Molekylsi-tørring fjerner vand og methanol fra MeCl₂.
 (2) Denne procedure kræver 2 mol TEA og TMCS. Ved variationer i tilsat mængde APA og MeCl₂ (udvundet/ny) har dette niveau vist sig at give mere konsistente resultater. Denne procedure er også effektiv ved 1,6 mol TEA og TMCS.
 (3) 20% vægt/vægt DMA,HCl opløsning, 1,25 g/cm³.

Til 20 liter MeCl_2 ved 25°C sættes 1 kg 6-APA. 1,29 liter TEA tilsættes ved $25-28^\circ\text{C}$, og der omrøres i 30 minutter, hvorved 6-APA blev næsten opløst.

Ved $20-25^\circ\text{C}$ tilsættes 1,17 liter TMCS. Temperaturen fik lov at stige til $25-27^\circ\text{C}$. TMCS tilsættes over et tidsrum af 5-10 minutter, og blandingen holdtes i 60 minutter ved 25°C . Der afkøledes til $0-5^\circ\text{C}$ og tilsættes 0,696 liter DMA og 1,49 kg DMA, HCl opløsning.

1,26 kg D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchlorid, hydrochlorid tilsættes omgående i tre portioner som følger:

1/3 af D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchlorid, hydrochloridet (430 g) tilsættes ved $0-5^\circ\text{C}$ over 5 minutter. Acyleringsblandingen henstod til nedkøling til ca. 3°C . En anden portion af D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchlorid, hydrochlorid tilsættes hurtigt. Temperaturen fik lov at stige til ca. 5°C , og der køledes i 10 minutter til mindre end 5°C . Den resterende mængde D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchlorid, hydrochlorid (430 g) tilsættes, idet temperaturen holdtes under 10°C .

Acyleringsblandingen polerfiltreredes ved, at der til den kolde acyleringsblanding sættes 500 g filterhjælpemiddel med lavt jernindhold. Blandingen holdtes i ca. 5 minutter, og der polerfiltreredes hurtigt i 12,5 liter kraftigt omrørt iskold H_2O . Filterkagen vaskedes med methylenchlorid. Der blandedes i 5-10 minutter.

Amoxicillin, hydrochloridet krystalliseredes ved $0-5^\circ\text{C}$, idet ca. 1/8 af de ialt 2,5 kg NaCl (ca. 300 g) dryssedes i hydrolyseblandingen ved $0-5^\circ\text{C}$. Der podedes med 10 g amoxicillin, hydrochlorid, og efter ca. 5 til 10 minutter iagttoges en kraftig fase af amoxicillin, hydrochloridkrystaller.

Dernæst tilsættes yderligere 1/8 portion salt, ialt 25%. Efter 5 minutters forløb tilsættes de resterende 75% af den totale saltmængde (ca. 1,25 kg) over 10-15 minutter. Der omrøres i 30 minutter ved $0-5^\circ\text{C}$, filtreredes, vaskedes med MeCl_2 og 2,5 - 4 liter iskold, klar, mættet (35 g salt/100 ml) natriumchloridopløsning. Den våde produktkage tørredes under vakuum. Ved 25°C omdannedes amoxicillinhydrochloridet til amoxicillin-trihydrat ved tilsætning af dette til en blanding af 37,5 liter 15% "LA-1" i MIBK og 3,75 liter H_2O . Kagen udbredtes langsomt i MILA under god omrøring, således at den dispergerede og omdannedes til trihydrat.

Efter 2-3 timer ved 25°C opsamledes produktet ved filtrering, vaskedes grundigt med MIBK og dernæst med 2 liter kold H_2O . Der tør-

redes ved 40°C i 14-16 timer.

Udbyttet var over flere forsøg 1,50-1,59 kg af 98% rent amoxicillin-trihydrat (Bio) ud fra 98,7% ren 6-APA; 77-82% aktivitetsudbytte. DMA-indholdet var sædvanligvis mindre end 10 dpm.

I tabel I er anført resultaterne, der opnåedes, når amoxicillin-kage (fra amoxicillin +6 N HCl) opslæmmes i saltopløsning over et pH-område på 0,5 - 1,75. Det viser, at amoxicillin,HCl har meget ringe opløselighed i 20-30% NaCl-opløsning. Det er også meget stabilt ved pH-værdi 1,0 - 1,5. Når hydrochloridet udfældes fra acyleringsblandingen, kan 6-9% amoxicillin påvises i saltopløsningen. Disse tab er højere end forventeligt ud fra opløselighedstabellen og kan delvis skyldes dannelsen af para-methoxy-ampicillin,HCl ud fra D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchloridhydrochlorid indeholdende para-methoxy-phenylglycylchlorid,HCl.

Tidligere gav forsøg med amoxicillinhydrochlorid til amoxicillin-trihydrat fra laboratorie- og driftsacyleringsblandinger kun 65-70% udbytter. Dette skyldtes afkøling af blandingerne i 10-20 volumenprocent mættede saltopløsninger ved pH-værdi 0,5. Disse lave udbytter må have været forårsaget af betydelig nedbrydning i den stærkt koncentrerede opløsning med lav pH-værdi. Tabel II viser, at fremragende udbytter kan opnås, når vand-volumenet forøges til 50% af acyleringsblandings volumenet. Sammenligning af 15-30% salt over et pH-interval på 0,3-1,5 (indstillet efter HCl-kagens fældning) viste, at 25-30% gav et produkt med uacceptabel (over 15 dpm) DMA-indhold. Et niveau på 20% ved pH-interval 1,3-1,5 gav de bedste resultater i laboratoriet. Disse forsøg foretoges med omkrystalliseret 6-APA; intet polerfiltreringstrin er nødvendigt.

6-APA af produktionskvalitet indeholder sædvanligvis uopløselige mørkefarvede stoffer, der skal fjernes. Tabel III viser, at polerfiltrering af hydrolyseblandinger (pH-værdi 1,5) gennem et "Dicalite"-belagt filter medførte lidt lavere udbytter. Det er blevet påvist, at amoxicillinhydrochlorid vil udfælde fra en omrørt hydrolyseblending ved podning eller for lang tids omrøring. Den sikreste metode er at polere den vandfri acyleringsblending. Anvendelsen af filtreringshjælpemiddel som hjælpeblending i laboratoriet (den eneste erfaring er 50 vægtprocent filtreringshjælpemiddel til APA) resulterede i udbytter på 76-79% amoxicillin-trihydrat. Produktfarver var højere end forventet, men i almindelighed indenfor specifikationer. Anvendelse af syrevasket filtreringshjælpemiddel førte ikke til forbedrede udbytter eller farve.

I tabel IV er anført forsøg, hvor amoxicillinhydrochloridet udfældedes på forskellige måder med NaCl anvendt som faststof og opløsning. Det antoges, at anvendelsen af en saltopløsning som udfældningsmiddel kunne resultere i krystallisation af HCl-saltet ved lave NaCl-koncentrationer. Dette skulle have ført til amoxicillin-trihydrat-produkter med konstant lavt DMA-indhold, men det kunne ikke vises, at være tilfældet i de afprøvede forsøg. De mest gunstige resultater fremkom, når 20% salt dryssedes i hydrolyseblandingen over et tidsrum af 30 minutter.

Tabel V giver en vis idé om stabiliteten af amoxicillinhydrochlorid-opslæmningen over en 16 timers periode. Ved 0-5°C var det maksimale udbyttet kun 3%. Krystallisation af amoxicillinhydrochlorid-opslæmningen ved 25°C resulterede i en lavere udfældningsvægt, og det resterende produkt fandtes i modervæsken. Der gjordes dog ikke forsøg på at fælde produktet koldt og dernæst opvarme til 25°C. Fordelen kunne være at fælde produktet med halvdelen af DMA-indholdet af det kolde opslæmmede produkt.

I tabel VI er anført nogle forsøg med omdannelse af opslæmninger af amoxicillinhydrochlorid til amoxicillin-trihydrat. Resultaterne viser, at 15% "LA-1" i MIBK eller MeCl_2 (indeholdende 10% H_2O) fungerer godt. Acetone udvaskning syntes ikke at influere på DMA-indholdet. Anvendelse af andre opløsningsmidler, såsom butanol eller heptan, reducerede ikke DMA-indholdene (produktet er helt opløseligt i vådt butanolssystem).

I tabel VII undersøgtes anvendelsen af hydrochloridet af en svag base (DMA, quinolin eller isoquinolin) undgåelse af den svage base, HCl resulterede i lavere udbytter i forhold til standardmetoden. Det er også interessant at bemærke, at mængden af TEA-TMCS indvirker på udbytteresultatet. I de fleste af forsøgene (ikke alle) var restindholdet af APA højere, når den svage base, HCl blev udeladt. Det er også interessant at bemærke, at baseindholdet af amoxicillin-trihydrat fra quinolinacylering er meget højere end for DMA-acyleringer. Der gjordes ikke forsøg på at styre krystallisationerne, og alle produkter fremstilledes via HCl-mellemproduktet.

Tabel VIII viser de få erfaringer ved 0,9, 0,95 og 1,0 mol D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchloridhydrochlorid. Som anført gav 1 mol D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchloridhydrochlorid de bedste udbytter baseret på 6-APA, men 0,95 mol gav bedre udbytte baseret på D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchloridhydrochlorid. I alle acyleringerne er der en omtrentlig mangel på 5-10% i materialebalancen. Tilsætning af 10% ekstra D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinchloridhydrochlorid fører derfor ikke til en tilsvarende forøgelse i udbyttet af amoxicillintrihydrat.

TABEL I

Opløselighedsdata

Amoxicillinhydrochlorid med hensyn til pH-værdi og NaCl

<u>pH-værdi</u>	<u>Biologisk styrke, /ug/ml</u>				
	<u>H₂O</u>	<u>5% NaCl</u>	<u>10% NaCl</u>	<u>20% NaCl</u>	<u>30% NaCl</u>
0,5	10600	5600	5700	2130	1260
1,0	32000	8500	4560	1980	1500
1,25	53500	9100	4680	1770	1130
1,0	53500	10000	5650	2070	1130
1,75	55000	12300	6000	2100	1180

TABEL II

pH-værdi, saltkoncentration i forhold til udbytte og DMA-indhold i amoxicillin-trihydrat

Forsøg	pH-værdi	% Stm.*	Biologisk styrke, µg/mg	% faktisk udbytte	Farve (Klett)	DMA dpm	Aske	% Cl-
1) Lige store portioner acyleringsblanding sæt- tes til 50% H ₂ O - holdetid 10 minutter - 30% salt til- sættes - podes - omdannes med 15% MeLA	(A) 1,3 (B) 1,0 (C) 0,3 (D) som den er (1,4- 1,5)	82,3 81 81,2 81,2	857 844 862 849	81 79 80,4 79,2	48 49 43 50	31 46 32 41	0,2 0,1 0,1 0,1	0,34 0,16 0,14 0,26
2) Der tilsættes lige store portioner acylerings- blanding til 50% H ₂ O								
(A) Holdetid 10 minutter, 15% NaCl tilsættes i en portion - podes - omdan- nes med 15% MeLA	som den er (1,4-1,5)	79,0	866	78,6	44	9	<0,1	0,15
(B) Holdetid 10 minutter, 20% NaCl tilsættes i en portion - podes - omdan- nes med 15% MeLA	som den er (1,4-1,5)	83,0	868	82,6	45	7	<0,1	0,09
(C) Holdetid 10 minutter, 25% NaCl tilsættes i en portion - podes - omdan- nes med 15% MeLA	som den er (1,4-1,5)	84,0	866	83,5	65	18	<0,1	0,22

* %Stm. refererer til støkiometrisk udbytte, d.v.s. procentuelt udbytte under antagelse af rene reagenser og rent produkt.

TABEL III

Polerfiltrering af acyleringsblanding eller hydrolyseblanding forud for amoxicillinhydrochlorid
- udfældningstrin

		Analyse på fremstillet amoxicillin-trihydrat					
% H ₂ O hydrolyse- trin	% poler- NaCl trin	forsøg	% Stm.	biologisk styrke /ug/mg	% faktisk udbytte af amoxicillin- trihydrat		farve (Klett)
					DMA	Aske	
60	20-- lang- samt dng	der tilsættes H ₂ O - poleres - forår- bejdes	77,5	866	77,4	8 <,1	55
"	"	faserne adskilles - der krystalliseres fra H ₂ O - MeCl ₂	76,9	866	76,9	7 <,1	39
50	"	der tilsættes H ₂ O - poleres - forår- bejdes	75,5	874	75,8	27,6 ⁽¹⁾ 0,1	57
"	"	der anvendes tør F.A.(2) som til- blanding	79	870	79,3	11 0,1	82
"	"	5-u tragt - N ₂ pose - ingen F.A.	77,6	875	78	12,8 <0,1	74
"	24-- lang- samt	blanding tilsættes - regulær F.A.(2)	76	836	73,9	15 <0,1	93
"	"	blanding tilsættes - våd F.A.(2)	76,8	858	76,7	18 <0,1	94
"	"	blanding tilsættes - tør F.A.(2)	77,4	883	78,4	-	-
60	20	tør F.A. - anvendes som forbelagt filter	79,7	836	77,5	10 <0,1	80
"	"	hyd. bland.	76,4	849	73,5	0,5 <0,1	59
50	"	acyl. bland. syre- vasket F.A.(2) som tilblanding	77,7	840	75,9	10 <0,1	119

Noter:

- (1) Kun en prøve sendtes til DMA-undersøgelse - på nogle prøver kan variationen være så høj som 100%.
- (2) "Tør F.A." = acetone vasket og tørret filterhjælpemiddel.
"Regulær F.A." = filterhjælpemiddel, som kommer fra produktion.
"Våd F.A." = filterhjælpemiddel, som er blevet opslået i vand og luft-tørret.
"Syrevasket F.A." = vasket i HCl - neutraliseret - acetonevasket og tørret.

TABEL IV

Amoxicillin-trihydrat DMA-indhold, etc. i forhold til metode for amoxicillin-hydrochloridudfældning

% volumen H ₂ O	% totalt tilsat salt	pH- værdi	Forsøg	% Stm.	Biologisk styrke µg/mg	% faktisk udbytte	DMA dpm	Kommentarer
50	20	1,4-1,5	Der kontrolleres- salt tilsættes - 1 portion	83	868	82,6	7	Omkryst. APA - Intet polerfiltreringstrin
"	"	"	Acyl. blanding sættes til salt - H ₂ O	75,8	849	73,5	8	"
"	"	"	Salt tilsættes - 1 portion	80,5	874	80,4	18	"
"	"	"	Salt tilsættes - 2 por- tioner over 10 minutter	79,5	887	79,5	7	"
75	"	"	Salt tilsættes - 1 portion	79,4	870	79,4	7	"
100	"	"	Salt tilsættes - 1 portion	78,4	891	78,4	7	"
"	"	"	Fortyndet acyl.blanding vægt/100% MeCl ₂	78	870	78	6	"
30	"	"	SOP - langsom tilsætning	80,5	858	79,3	13	"
15	"	"	SOP - langsom tilsætning	77,6	849	75,6	9	"
20	"	1,3	Saltopløsning sættes til hyd. blanding langsomt	78,4	879	78,4	10	"
30	"	"	Saltopløsning sættes til hyd. blanding langsomt	76	870	76	8	"
20	"	"	Saltopløsning sættes til hyd. blanding hurtigt	78,8	870	78,8	15	"
50	"	"	Fast salt tilsættes langsomt	77,7	840	75,9	10	Polerfiltreringstrin - produktions-APA
20	"	"	Der anvendes 30 volumen% saltopløsning + faststof	76,9	849	76,5	18	"
40	"	"	Der anvendes 10 volumen% saltopløsning + faststof	79	840	77,2	13	"

Stabilitet af amoxicillinhydrochlorid-opslæmning ved pH-værdi 1,4 $\rightarrow$ 1,7 (ujusteret)
- 25% NaCl-opløsning

Prøve	Holdetemperatur	Tid	Amoxicillin, HCl 100 ml	% af kontrol	µg i ML
1	0,5°C	0,5 timer	7,63	100	370.000
2	"	1 timer	7,95	104	360.000
3	"	1,5 timer	7,64	100	370.000
4	"	2 timer	7,85	103	320.000
5	"	3 timer	7,50	98	360.000
6	"	16 timer	7,37	96,6	360.000
7	25°C	2 timer	6,4	84	610.000

DMA-indhold af amoxicillinhydrochlorid-prøver fremstillet ved 0-5°C var 6390 dpm.

DMA-indhold af prøve nr. 7 var 3300 dpm.

Den tørrede amoxicillinhydrochlorid-kage i prøve nr. 2 omdannedes til amoxicillin-trihydrat. 83% udbytte, Bio 862, DMA 33.

TABEL VI

Omdannelsenstrin

Analyse på fremstillet amoxicillin-trihydrat

$\frac{\text{H}_2\text{O}}{\text{NaCl}}$	Omdannelses- blanding	Forsøg	$\frac{\text{Stm.}}{\text{Stm.}}$	Biologisk styrke —/ug/mg	$\frac{\text{faktisk}}{\text{udbytte}}$	DMA dpm
50	20	20	79,5	849	77,5	6
"	"	pH 5, 15% MeLA	78,8	858	77,6	8
"	"	pH 5, 20% MeLA	79,4	862	78,6	4
"	"	pH 5, 15% MILA	78,7	853	77,1	9
"	"	pH 5, 15% MeLA	78,5	853	76,9	17
"	"	15% MeLA, pH- værdi ujusteret				
"	"	15% MeLA, pH- værdi ujusteret	81,3	846	78,9	10
"	"	15% MeLA, pH- værdi ujusteret	81,3	831	77,6	12
"	"	15% MeLA, pH- værdi ujusteret	79,9	888	79,9	4
"	"	15% MILA, pH- værdi ujusteret	77,9	879	77,9	5
"	"	20% BuLA, pH- værdi ujusteret	58,7	875	58,7	18
"	"	15% "IA-1" i heptan, pH-værdi ujusteret	78,4	853	76,8	12

18

144476

TABEL VII

Anvendelse af DMA - Quinolin - Isoquinolin

Betydning af base, HCl-tilsætning og relation til anvendt ester

Analyse på fremstillet amoxicillin-trihydrat										
Ester	TMCS-TEA	Base	Base, HCl	% H ₂ O	% salt	% Stm.	Biologisk styrke µg/mg	% Faktisk udbytte	Base dpm.	Kommentarer
0,2 mol	"	1,2 DMA	0,6 DMA, HCl	50	24	82,5	874	82,5	6	OmkrySTALLiseret 6-APA anvendes
"	"	"	0,61 "	"	20	83	868	82,6	7	"
1,6	"	"	0 "	"	"	74	874	74	6	"
2,0	"	"	Quin 0 Quin, HCl	"	24	68,1	849	66,4	82	"
1,6	"	"	0 "	"	"	77	858	75,9	75	"
"	"	1,0	0 "	"	20	73,2	883	73,2	33	"
2,0	"	"	0,125 "	"	24	73,4	870	73,4	24	"
"	"	"	0,25 "	"	"	75,0	866	75	24	"
"	"	"	0,5 "	"	"	80,4	871	80,4	17	"
"	"	"	0,6 "	"	"	80,6	866	80,1	13	"
"	"	"	0,75 "	"	"	78,5	862	77,7	24	"
"	"	1,2 Iso- quin	0,5 Isoquin, HCl	"	"	55	848	53,5	NA	"

TABEL VIII

D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycinechloridhydrochlorid --
Amoxicillin-trihydratubytte via amoxicillinhydrochloridproces

Mol D-(-)-2-p-hydroxyphenyl- glycinechloridhydrochlorid	% APA Stm.	Biologisk styrke /ug/mg	% faktisk udbytte	% Faktisk D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycin- chloridhydrochloridudbytte
1,0	77,7	840	78,2	78,2
0,9	70,9	845	69,7	77,4
0,95	76,3	875	76,3	81,4

PATENTKRAV

Fremgangsmåde til fremstilling af amoxicillin-trihydrat ved hvilken man i rækkefølge

a) silylerer 6-aminopenicillansyre i et vandfrit opløsningsmiddel i nærværelse af en stærk base,

b) acylerer den silylerede 6-aminopenicillansyre med D-(-)-2-para-hydroxyphenylglycinchloridhydrochlorid i nærværelse af en svag base og dens hydrochlorid,

c) hydrolyserer og neutraliserer acyleringsproduktet til fremstilling af amoxicillin-trihydrat, og

d) udvinder amoxicillintrihydratet,

k e n d e t e g n e t ved, at man blander produkterne fra acyleringsreaktionen i trin b) med vand ved en stærkt sur pH-værdi i nærværelse af store mængder chloridion til dannelselse og fældning af fast amoxicillinhydrochlorid, som dernæst opsamles og blandes med en opløsning af en flydende, basisk, højmolekylær alifatisk amin i et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en væsentlig mængde vand, hvorefter man lader denne blanding henstå i et tidsrum, som er tilstrækkeligt til fuldstændig krystallisation af amoxicillin-trihydrat og endelig opsamler amoxicillin-trihydratet.

Fremdragne publikationer:

GB patent nr. 1339605.