

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Brevet N° **8 1 7 5 3**
 du **3 octobre 1979**
 Titre délivré :



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite : *GIST-BROCADES N.V., Wateringsweg 1, 2600 MA Delft,* (1)
Pays-Bas
 représentée par *E.Meyers & E.Freylinger, 46 rue du Cimetière, Luxembourg.* (2)
 agissant en qualité de mandataires
 dépose ce *trois octobre mil neuf cent soixante dix neuf* (3)
 à *15⁰⁰* heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant ;
 "*Procédé de préparation d'amoxicilline sodique et de compositions*" (4)
 "*d'amoxicilline sodique en doses à injecter et compositions ainsi obtenues*"

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 2. *Hayo de JONGE, Fresialaan 27, 2106 BR Heemstede, Pays-Bas* (5)
 2. *Jan Willem GROENENDAAL, Robert Kochlaan 434, 2035 BP Haarlem, Pays-Bas*
 3. *Gerrit Jan SIJBRANDS, Piet Leffertsstraat 8, 2042 EH Zandvoort, Pays-Bas*
 4. *Annita BAGERMAN-DEETMAN, Oudenhove 116, 4901 CC Oosterhout, Pays-Bas*

2. la délégation de pouvoir, datée de *Delft* le *21 septembre 1979*
 3. la description en langue *française* de l'invention en deux exemplaires ;
 4. *trois* planches de dessin, en deux exemplaires ;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le *sept septembre mil neuf cent soixante dix neuf*

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 brevet *Pays-Bas*
 (6) *trois octobre mil neuf cent soixante dix huit* déposée(s) en (7) *le No 78 09986* et
 le *trois janvier mil neuf cent soixante dix neuf* sous le No *79 00021* (8)

au nom de *la déposante* (9)

46 *élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg*
rue du Cimetière, Luxembourg (10)

solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à mois.

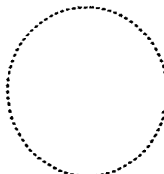
Le *un des mandataires*

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale
 et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

3 octobre 1979

à *15⁰⁰* heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.



Revendication de la priorité de deux demandes de brevet déposées aux Pays-Bas le 3 octobre 1978 sous le No 78 09986 et le 3 janvier 1979 sous le No 79 00021.

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

GIST-BROCADES N.V.

p o u r

Procédé de préparation d'amoxicilline sodique et de compositions d'amoxicilline sodique en doses à injecter et compositions ainsi obtenues.

La présente invention concerne un procédé de préparation d'amoxicilline sodique de qualité améliorée convenant pour des compositions à injecter, de même que des compositions en doses à injecter contenant ce composé et leur préparation et plus particulièrement un procédé de préparation d'amoxicilline sodique de qualité améliorée suivant une technique de lyophilisation.

Un tel procédé a déjà été décrit, par exemple, dans la demande publiée de brevet des Pays-Bas n° 77/07494. Cette demande de brevet décrit un procédé consistant à lyophiliser une solution d'amoxicilline sodique dans un système solvant contenant de l'eau et, comme stabilisant, au moins un alcanol secondaire ou tertiaire de 4 ou 5 atomes de carbone qui est soluble dans l'eau à 25°C à raison d'au moins 5% en poids, l'alcanol secondaire ou tertiaire étant de préférence présent en quantité de 4 à 50% en poids.

L'alcanol tertiaire est de préférence le t-butanol, mais il est indiqué que le système solvant peut contenir aussi de faibles quantités d'autres solvants pharmaceutiquement acceptables, comme des alcools primaires.

Un inconvénient de ces compositions est la présence de résidus de solvants étrangers à l'organisme qui, bien qu'étant toxicologiquement acceptables, peuvent conduire à différentes réactions secondaires indésirables après administration de la composition à injecter finale. La quantité de ces résidus de solvants peut s'élever jusqu'à 6% dans le produit sec.

Il est connu également de préparer des céphalosporines cristallines se prêtant à l'administration par voie parentérale qui sont obtenues par lyophilisation, par exemple comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.029.655 et plus spécialement dans le brevet belge n°861.135 relatif à la préparation de céphalotine sodique stable en poudre pour administration par voie parentérale par lyophilisation d'une solution préparée préalablement de céphalotine sodique dans une solution aqueuse contenant 2 à 10% d'alcool ou d'acétone. Il convient de mentionner en outre la demande publiée de brevet des Pays-Bas n° 77/12823 concernant la préparation de céphazoline sodique cristalline facile à dissoudre par lyophilisation d'une solution aqueuse contenant 2 à 25% d'un alcanol avec refroidissement lent de la solution de départ. Néanmoins, les compositions ainsi obtenues exposent aux mêmes inconvénients que ceux indiqués ci-dessus.

D'autre part, il ressort d'un grand nombre de publica-

tions de brevets au cours des dernières années qu'une activité importante a été consacrée à la recherche de compositions d'amoxicilline sodique appropriées pouvant être converties aisément en les solutions à injecter suffisamment stables habituelles et ayant
 5 de plus une stabilité suffisante à l'état sec. On peut déduire de ces différents brevets que la conception générale des spécialistes est que les procédés habituels, tels qu'ils sont appliqués pour les pénicillines semi-synthétiques déjà mises au point, comme l'ampicilline, ne se prêtent sûrement pas à la préparation de com-
 10 positions d'amoxicilline à injecter sans quelques mesures supplémentaires en raison des propriétés physiques et chimiques nettement différentes de l'amoxicilline.

Par conséquent, d'une part, des propositions de toute nature ont été faites en vue d'établir un mode de préparation con-
 15 venable de compositions qui contiennent les sels de métaux alcalins habituels d'amoxicilline et leurs dérivés et, d'autre part, les spécialistes dans ce domaine semblent s'intéresser à la préparation de compositions faciles à conserver et injecter qui contiennent des sels d'amoxicilline d'autres cations.

20 Par exemple, la demande publiée de brevet des Pays-Bas n° 75/09701 décrit un procédé de préparation du sel de choline et du sel de N-méthyl-D-glucamine de l'amoxicilline, respectivement, suivant des techniques en elles-mêmes connues, tandis que la demande publiée de brevet des Pays-Bas n° 75/09698 décrit la prépa-
 25 ration du sel d'arginine de l'amoxicilline. Ces sels d'amoxicilline devraient conduire à de nouvelles formes non toxiques d'amoxicilline se prêtant à une administration par voie parentérale avec maintien des propriétés antibiotiques. De plus, il est explicitement mentionné à la page 1 que l'amoxicilline elle-même,
 30 tout comme ses sels actuellement connus, ne peuvent être administrés par voie parentérale de manière satisfaisante. De même, l'exemple 4 de la demande publiée de brevet japonais n° 51.032.723 décrit la préparation d'une solution à injecter convenable qui contient de l'amoxicilline et le sel de sodium de la glycine.

35 Par exemple, la demande publiée de brevet allemand n° 25.40.523 décrit un procédé de préparation de sels de D- α -carboxy-amino-p-hydroxybenzylpénicilline, de même que de préparation de compositions d'amoxicilline pouvant être injectées de manière satisfaisante. Toutefois, à la page 2 du mémoire, il est également
 40 mentionné explicitement que la préparation de compositions d'amoxi-

cilline à injecter s'est révélée beaucoup plus difficile qu'il n'était initialement prévu par les spécialistes, ce qui est attribué à l'instabilité des solutions contenant de l'amoxicilline à cause de la décomposition des sels d'amoxicilline en solution aqueuse .

Suivant cette demande publiée de brevet citée en dernier lieu, il est préférable d'utiliser des mélanges du sel de sodium de l'amoxicilline et du sel de disodium de la D- α -carboxy-amino-p-hydroxybenzylpénicilline.

La demande publiée de brevet des Pays-Bas n° 76/02180 décrit un procédé de préparation d'une composition à injecter d'amoxicilline qui a une bonne stabilité et qui est bien tolérée lors de l'administration d'une solution prête à être injectée. La composition est formée d'une poudre qui peut être convertie aisément en une composition à injecter par addition d'un véhicule aqueux. Cette poudre est constituée par de fines particules d'amoxicilline trihydratée enrobées d'un agent dispersant, le rapport entre l'amoxicilline trihydratée et l'agent dispersant étant de 1.000:1 à 20:1. Les fines particules envisagées doivent avoir un diamètre de 2 à 20 μ en moyenne et pour au moins 95% les particules doivent avoir un diamètre de 0,5 à 50 μ , tandis que pour 10 à 100% leur surface doit être enrobée d'agent dispersant. Comme agent dispersant, ce mémoire propose un mélange de composés contenant au moins un polymère hydrosoluble ayant un poids moléculaire moyen de 6.000 à 400.000, comme la polyvinylpyrrolidone, les copolymères de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle, la carboxyméthylcellulose sodique, l'alcool polyvinylique, le dextrane et l'alginate de sodium, mais de préférence la polyvinylpyrrolidone, et un agent mouillant, comme la lécithine, un phospholipide, des esters de sorbitan d'acides gras et plus spécialement de la lécithine.

Pour les mêmes raisons, les recherches se sont orientées vers les dérivés d'amoxicilline modifiée chimiquement qui se décomposent dans l'organisme de manière à y dégager de l'amoxicilline. Sous ce rapport, on peut se référer au brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.035.381 et à la demande publiée de brevet des Pays-Bas n° 77/01480.

A la suite de ces recherches et expériences, la Demanderesse a découvert à présent avec surprise qu'il est possible de préparer des compositions d'amoxicilline sodique améliorées ayant une stabilité relativement longue, qui peuvent être converties

40


en solutions stables convenant bien pour l'injection et exemptes d'agents chimiques provoquant des réactions allergiques, en ajoutant un excès d'hydroxyde de sodium aussi rapidement, mais graduellement que possible à une suspension aqueuse d'amoxicilline trihydratée jusqu'à dissolution complète de l'amoxicilline, puis en neutralisant immédiatement éventuellement une fraction de la base en excès au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique.

la température étant maintenue de 0 à +30°C et de préférence à 20-25°C, ensuite en stérilisant par filtration la solution résultante, en congelant la solution et en lyophilisant le solide résultant dans des fioles pour injection ou en vrac. De préférence, l'hydroxyde de sodium est ajouté en grand excès et ensuite neutralisé partiellement par addition d'une solution d'acide chlorhydrique.

De préférence, les quantités de départ d'amoxicilline trihydratée, d'hydroxyde de sodium et d'acide chlorhydrique sont choisies de façon à atteindre une concentration finale en amoxicilline sodique de 2,5 à 15% en poids et de préférence de moins de 5% en poids.

La solution limpide du sel d'amoxicilline peut être obtenue par addition graduelle, c'est-à-dire pour éviter autant que possible une concentration locale non désirée en alcali, d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium sous vive agitation à une suspension d'amoxicilline trihydratée dans de l'eau jusqu'à ce que l'excès molaire d'hydroxyde de sodium soit au maximum de 15 moles % et de préférence de plus de 9 moles %, après quoi l'excès d'hydroxyde de sodium est neutralisé aussi rapidement que possible jusqu'à ce que l'excès d'hydroxyde de sodium soit d'au moins environ 3 moles % et de préférence environ 5 moles %. En conséquence de cette neutralisation partielle, la solution contient également environ 10 moles % de chlorure de sodium.

Suivant une autre forme de réalisation, une solution limpide peut être obtenue par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium sous vive agitation à une suspension d'amoxicilline trihydratée dans de l'eau jusqu'à ce que l'excès molaire d'hydroxyde de sodium atteigne environ 5 moles %. Toutefois, pour la préparation de lots relativement plus importants d'amoxicilline sodique et l'établissement de concentrations plus élevées en amoxicilline sodique, l'hydroxyde de sodium est utilisé en un excès initial plus élevé et cet excès est immédiatement neutralisé pour partie

par addition d'une solution d'acide chlorhydrique.

Il convient de noter que la solution d'amoxicilline doit être filtrée, congelée et lyophilisée dans des fioles ou en vrac en milieu aseptique.

5 Si la solution est congelée et lyophilisée dans des fioles, il est préférable d'utiliser des fioles pour injection et des bouchons de caoutchouc d'une conception spéciale pour la lyophilisation. Ces fioles sont remplies de manière à con-
10 tenir 0,10 à 5 g et de préférence 0,25 ou 0,5 ou bien 1 g de la composition d'amoxicilline sodique finale.

La congélation et la lyophilisation peuvent être effectuées au moyen de l'appareillage généralement utilisé à de tel-
les fins, par exemple un équipement de lyophilisation de labora-
15 toire type Sec. Froid SA CH-1024 Lyolab D, soit un équipement de lyophilisation de production type Leybold. Il convient de noter que la congélation peut aussi être effectuée à l'extérieur de l'équipement de lyophilisation proprement dit.

Pour la congélation, la solution d'amoxicilline obtenue est de préférence refroidie en 30 à 150 minutes jusqu'à une
20 température de -20 à -70°C et plus avantageusement refroidie en 30 à 60 minutes jusqu'à une température de -20 à -30°C sous la pression atmosphérique. Ensuite, la pression est abaissée jusqu'à $9,0-12,0 \text{ N/m}^2$ et de préférence jusqu'à 10 N/m^2 et la température est lentement augmentée jusqu'à 0°C en 24 à 30 heures et de préfé-
25 rence en environ 25 heures, tandis que le vide est lentement amené à environ 8 N/m^2 . Ensuite, la température est augmentée par réchauffage en 4 à 5 heures jusqu'à la température ambiante avec maintien du vide à 8 N/m^2 .

Suivant une autre forme de réalisation de l'invention
30 qui est davantage préférée, la congélation et la lyophilisation de la solution d'amoxicilline après la stérilisation par filtration peuvent aussi avoir lieu en vrac par déversement de la solution en milieu aseptique, par exemple sur des plateaux d'acier inoxydable ou des nappes de matière plastique stérilisée supportées
35 par un cadre métallique stérilisé, présentant dans chaque cas un bord vertical d'une hauteur d'environ 4 cm.

La nappe de matière plastique a été posée de manière que le contact soit optimal entre la solution et les plaques de lyophilisation. La couche finale de liquide peut avoir une épais-
40 seur de 0,5 à 3 cm et de préférence environ 1 cm. Les plaques

de lyophilisation de l'équipement de lyophilisation sont de préférence préalablement refroidies jusqu'à une température de -25 à -50°C et avantageusement d'environ -40°C .

La capacité frigorifique de l'équipement de lyophilisation doit être suffisamment importante pour permettre de congeler la solution en couche d'une épaisseur de 0,5 à 3 cm et de préférence de 1 à 2 cm en 60 à 30 minutes et de préférence en 50 à 40 minutes jusqu'à une température de -10 à -30°C et de préférence de -15 à -20°C . La durée entre la mise en suspension de l'amoxicilline trihydratée et la fermeture de l'équipement de lyophilisation, après rangement des fioles sur les plaques ou déversement de la solution sur les plaques, n'excède de préférence pas 30 minutes, tandis que la durée nécessaire pour la préparation de la solution, la filtration, le remplissage des fioles et/ou l'introduction de la solution dans l'équipement de lyophilisation et la congélation n'excède de préférence pas 90 minutes.

Il convient de noter que la congélation peut aussi avoir lieu à l'extérieur de l'équipement de lyophilisation proprement dit. Suivant un exemple spécifique des formes de réalisation de la lyophilisation exécutée en variante en vrac, comme décrit ci-dessus, le condenseur est mis en service et la pression est abaissée dans la chambre de séchage jusqu'à environ 100 N/m^2 dès que des cristaux de glace apparaissent et la température du produit est alors abaissée jusqu'à environ -10°C .

Après 30 à 120 minutes à cette même pression, le circuit de refroidissement des plaques est arrêté et le circuit de chauffage des plaques de séchage est mis en service de façon que la température du liquide de chauffage augmente lentement et linéairement jusqu'à la température ambiante en 60 minutes. Le séchage ultérieur a une durée de 20 à 40 heures et de préférence d'environ 30 heures. Pendant tout le cycle de congélation et de lyophilisation, la température du produit, du liquide de chauffage des plaques et des plaques de séchage elles-mêmes, de même que du condenseur et la pression dans la chambre de séchage et dans le condenseur sont enregistrées.

Le séchage final peut être exécuté, par exemple, pendant 5 à 8 heures à une température de 30°C des plaques de séchage.

Le vide dans la chambre de séchage est rompu par admission d'azote sec ayant franchi un filtre à pores de $0,2 \mu$, après quoi l'amoxicilline sodique séchée est retirée de la chambre

de séchage et conservée en atmosphère d'azote à une température de 0 à 10°C en milieu aseptique.


5 Finalement, l'amoxicilline sodique obtenue est broyée en milieu aseptique jusqu'à une granulométrie lui permettant de traverser un tamis à mailles de 2 mm, après quoi des quantités de 250 mg, 500 mg ou 1.000 mg sont introduites en milieu sec et aseptique dans des fioles stérilisées pour injection, puis les fioles sont fermées et scellées de la manière habituelle.

10 La Demanderesse a découvert à présent avec surprise que des compositions d'amoxicilline sodique qui contiennent 4,5 à 3,0% et de préférence environ 3,5% en poids de produits de décomposition et qui ont une stabilité améliorée tant à l'état de composition sèche qu'à l'état de solution peuvent s'obtenir par le procédé décrit ci-dessus. tandis que des stabilisants et des
15 solvants organiques qui peuvent causer des réactions secondaires indésirables ne sont pas présents.

Suivant la variante du procédé de l'invention effectuée avec des fioles préalablement remplies, des fioles contenant 0,5 g de composition sèche finale sont de préférence préparées par
20 introduction de 10 ml d'une solution à 5% en poids d'amoxicilline sodique dans les fioles, congélation et lyophilisation, ou bien des fioles contenant 1,0 g de composition finale sont préparées par introduction de 20 ml d'une solution à 5% en poids d'amoxicilline sodique dans les fioles, congélation et lyophilisation.

25 La composition finale contient de préférence 5 à 12 mg et plus avantageusement 7 à 8 mg de chlorure de sodium pour 500 mg d'amoxicilline sodique.

Il convient de noter que, par exemple, la demande de brevet allemand n° 26.23.835 décrit la préparation d'ampicilline
30 sodique suivant un procédé de lyophilisation par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, de bicarbonate de sodium ou de carbonate de sodium en quantité équimoléculaire ou en quantité accusant un déficit pouvant atteindre 10% à une suspension aqueuse d'ampicilline à une température n'excédant pas 4°C de
35 manière qu'il n'y ait aucune concentration locale trop élevée d'alcali, par filtration stérile immédiate de la solution résultante, puis congélation et lyophilisation du filtrat. Néanmoins, en raison des différences de propriétés chimiques et physiques bien connues entre l'ampicilline et l'amoxicilline, il n'était cer-
40 tainement pas prévisible pour le spécialiste qu'un mode opé-



ratoire applicable à la préparation de l'ampicilline sodique se prête sous une forme analogue à la préparation d'amoxicilline sodique pratiquement pure. Le caractère prévisible de la possibilité d'appliquer le nouveau procédé n'était même plus à envisager
5 après les échecs d'efforts aussi nombreux ou n'ayant conduit qu'à des résultats partiels.

Ni les conceptions des spécialistes de la chimie de la pénicilline qui se sont révélées valables en leur temps, comme il ressort directement ou implicitement des solutions récemment
10 proposées pour la préparation de compositions d'amoxicilline à injecter convenables, ni non plus les indications de la demande de brevet allemand 26.23.835 précisant qu'au maximum une quantité équimoléculaire d'hydroxyde de sodium peut être utilisée et qu'il convient d'éviter la présence d'un excès de base, ne peuvent sug-
15 gérer aux spécialistes l'idée d'utiliser l'hydroxyde de sodium en quantités supérieures à celles qui semblent strictement nécessaires. De plus, cette mesure prise conformément à l'invention ne pouvait nullement être considérée comme évidente en raison des indications données, par exemple, dans Canadian Journal of
20 Pharmaceutical Sciences 12 (1977) n° 3, page 83, colonne de droite, d'où il ressort que le pH auquel la stabilité de l'amoxicilline est maximale est de 5,77 et que la vitesse de décomposition ne semble pas augmenter avant que le pH soit amené au-dessous de 5,5 ou au-delà de 6,5, alors que les conditions les plus favorables
25 pour la stabilité des solutions aqueuses d'amoxicilline sont dans l'intervalle de pH de 5,8 à 6,5 en présence d'un tampon au citrate, tandis qu'un pH de 8 à 9 est atteint temporairement dans le procédé de la présente invention.

Les compositions obtenues conformément à l'invention
30 peuvent être converties suivant les techniques connues en les solutions aqueuses à injecter désirées.

L'invention est illustrée par les exemples suivants.

EXEMPLE 1.-

On met 64,5 millimoles (27,06 g) d'amoxicilline tri-
35 hydratée en suspension, au moyen d'un homogénéiseur Ila type X-1020, à une température de 20 à 25°C en 5 minutes dans environ 350 ml d'eau stérile apyrogène. On ajoute goutte à goutte et sous vive agitation en 5 minutes 74,2 millimoles (2,97 g) d'hydroxyde de sodium dans 50 ml d'eau stérile apyrogène. On neutralise la solu-
40 tion limpide immédiatement avec 6,45 millimoles d'acide chlorhy-

drique (12,9 ml d'acide 0,50 N). On verse la solution dans un matras jaugé de 500 ml et on ajoute de l'eau stérile apyrogène pour amener le volume à sa valeur exacte. Par filtration, en milieu aseptique, on débarrasse la solution des bactéries, par exemple à l'aide d'un appareil de filtration Sartorius en acier inoxydable type 16245 muni d'une membrane filtrante Sartorius à pores de 0,2 μ de type 11307, communiquant avec un compresseur à air Sartorius type AL-17. On introduit des aliquotes de 10 ml de solution filtrée dans des fioles pour injection de 20 ml au moyen d'un distributeur Brand type 7050-15 en milieu aseptique. On introduit dans trois des fioles des sondes thermométriques de l'équipement de lyophilisation Sec. Froid type Lyolab D. On munit les fioles de bouchons en caoutchouc spécialement conçus pour la lyophilisation. On range les fioles remplies sur l'une des trois plaques de séchage de la chambre de séchage après avoir amené ces plaques à une température de -20 à -25°C à l'aide du bain réfrigérant, tandis qu'on entretient dans la chambre de séchage une purge d'environ 600 litres/heure d'azote ayant franchi un filtre à pores de 0,2 μ . On connecte une sonde thermométrique à la plaque de séchage sur laquelle les fioles sont posées. Pendant toutes les opérations ultérieures, on enregistre à l'aide d'un enregistreur Sec. Froid la température des trois fioles et celle de la plaque de séchage.

La Fig. 1 est représentative de l'évolution de la température du produit, de la température de la plaque de séchage et de la pression absolue au cours du temps à partir du début de la congélation, comme exemple caractéristique du procédé de l'invention. L'évolution de la température du produit est présentée par la courbe (a), l'évolution de la température de la plaque de séchage par la courbe (b) et l'évolution de la pression absolue par la courbe (c).

Le point (1) de la courbe (c) indique la mise en service de la pompe à vide, tandis que le point (2) de la courbe (b) indique la mise en service du circuit de chauffage de la plaque de séchage.

Après la formation de glace dans les fioles et après que la température est tombée en 1 heure à -20°C , on fait le vide dans la chambre de séchage, après interruption de l'alimentation en azote et mise en service du condenseur.

On arrête le refroidissement des plaques de sé-



chage de sorte que celles-ci reviennent lentement à la température ambiante. La durée de séchage est d'environ 24 heures. On met la commande thermostatique du chauffage des plaques en service après que la température du produit s'est élevée au-delà de 10°C et est devenue égale à la température des plaques et après le moment où de la glace n'est plus visible dans les fioles. On ajuste la température de la commande thermostatique à 30°C et on exécute le séchage ainsi pendant 5 heures. On arrête la commande thermostatique, la pompe à vide et le circuit de refroidissement du condenseur, puis on rompt le vide dans la chambre de séchage en y admettant de l'azote ayant traversé un filtre à pores de 0,2 μ . On ferme les fioles dans l'équipement de lyophilisation. Au sortir de l'équipement de lyophilisation, on scelle les fioles avec des capsules en aluminium à replier en utilisant une pince à sertir Fermpress type H-207.

On analyse ensuite les produits obtenus pour établir la teneur en amoxicilline sodique, la teneur en produits de décomposition, la teneur en eau, la teneur en chlorure de sodium, la limpidité de la solution, le pH de la solution, le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique des protons.

Les résultats de l'analyse du lot préparé sont les suivants:

teneur en amoxicilline sodique (dosage microbiologique)	93,3%
teneur en amoxicilline sodique (dosage mercurimétrique)	94,4%
teneur en produits de décomposition (dosage mercurimétrique)	3,6%
solubilité: une solution aqueuse à 10 g pour 100 volumes reste limpide pendant au moins 1 heure	
pH de la solution aqueuse à 10 g pour 100 volumes fraîchement préparée	8,7
teneur en eau (Karl Fischer)	2,2%

La structure de l'amoxicilline sodique est confirmée par le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique des protons.

EXEMPLE 2.-

En opérant sensiblement comme dans l'exemple 1, on prépare différents lots de compositions d'amoxicilline sodique en donnant à un certain nombre de paramètres d'autres valeurs que dans l'exemple 1.

Les résultats obtenus dans les exemples 1 et 2 sont résumés au tableau ci-après, de même qu'aux Fig. 2 et 3 qui portent en abscisses la durée en minutes et en ordonnées le pourcen-

tage de produits de décomposition P_d (mesuré par dosage mercurimétrique).

Résultats analytiques des lots examinés (après lyophilisation)

Lot	Quantité	Température (a) °C	Excès de NaOH		Amoxi- cilline sodique (d) %	Amoxi- cilline sodique (e) %	Produits de décom- position (f) %	Eau (g) %	Solution à 10 g pour 100 volumes	
			(b) moles %	(c) moles %					limpidité	pH mesuré
A	20 fioles à 0,5 g	20-25	15	5	94,3	95,8	3,6	2,2	limpide	8,7
B	20 fioles à 0,5 g	0-5	20	10	95,2	95,3	3,2	2,3	limpide	8,9
C	10 fioles à 1 g	0-5	30	15	92,1	94,8	5,2	1,6	limpide	9,0
D	10 fioles à 1 g	20-25	15	5	-	-	-	-	trouble	8,75
E	50 fioles à 0,5 g	0-5	20	10	94,1	95,1	5,0	2,5	limpide	8,9
F	20 fioles à 1 g	0-5	30	15	91,7	93,8	5,3	2,6	limpide	9,05
G	50 fioles à 0,5 g	20-25	15	5	95,8	95,8	3,3	2,3	limpide	8,7
H	20 fioles à 1 g	20-25	15	7	93,9	96,3	4,8	1,8	limpide	8,8

5

10

15

20

25

30

35

40

Notes du tableau

- (a) Température de préparation de la solution
- (b) Excès de NaOH avant neutralisation
- (c) Excès de NaOH après neutralisation
- 5 (d) Amoxicilline sodique par dosage mercurimétrique
- (e) Amoxicilline sodique théorique
- (f) Produits de décomposition par dosage mercurimétrique
- (g) Teneur en eau

La structure propre à l'amoxicilline peut être vérifiée dans tous
 10 les lots par le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique des protons.

La Fig. 2 illustre la relation entre la stabilité
 d'une solution à 5% en poids ou à 10% en poids d'amoxicilline
 sodique avant congélation et lyophilisation et la durée, la cour-
 15 be (d) étant relative à une solution à 10% en poids d'amoxicilline
 sodique et la courbe (e) à une solution à 5% en poids. Les ordon-
 nées sont le pourcentage de produits de décomposition mesuré
 par titrage mercurimétrique et les abscisses sont les durées.

La Fig. 3 illustre la relation entre la stabilité de
 20 l'amoxicilline sodique lyophilisée dissoute dans de l'eau et la
 durée, la courbe (f) étant relative à une solution à 20% en poids,
 la courbe (g) à une solution à 10% en poids et la courbe (h) à une
 solution à 5% en poids.

Les ordonnées portent le pourcentage de produits de
 25 décomposition mesuré par dosage mercurimétrique et les abscisses
 la durée.

On prépare la composition de départ lyophilisée uti-
 lisée pour la Fig. 3 en mettant de l'amoxicilline trihydratée en
 suspension dans de l'eau à la température ambiante, puis en ajou-
 30 tant de l'hydroxyde de sodium en un excès de 15 moles %, en neu-
 tralisant le mélange avec une solution d'acide chlorhydrique jus-
 qu'à un excès de 5 moles % d'hydroxyde de sodium, en filtrant la
 solution résultante sur un filtre à pores de 0,2 μ et en intro-
 duisant dans des fioles F 20 des aliquotes de 10 ml d'une solution
 35 à 5% en poids d'amoxicilline sodique qu'on congèle et qu'on lyo-
 philise ensuite.

On conserve les fioles contenant la composition lyo-
 philisée pendant 10 semaines à 5°C.

EXEMPLE 3.-

40 On met 2,58 moles (1.082 g) d'amoxicilline trihydratée

en suspension à 20-25°C en 10 minutes au moyen d'un mélangeur Vibro Mischer dans environ 12,5 litres d'eau apyrogène. On ajoute 2,97 moles (119 g) d'hydroxyde de sodium dans 2 litres d'eau apyrogène sous vive agitation au débit d'environ 380 ml/minute. On

5 neutralise la solution limpide immédiatement ensuite au moyen de 0,26 mole (516 ml, 0,50 N) d'acide chlorhydrique. On ajuste la solution à 20,0 litres (20,28 kg) au moyen d'eau apyrogène et on la mélange. On filtre la solution en milieu aseptique à l'aide

10 d'un filtre de Seitz muni de 9 plaques EKS 20 cm x 20 cm. On recueille le filtrat en milieu aseptique dans des flacons de 4 litres. On déverse la solution en milieu aseptique sur une pellicule de matière plastique stérilisée fixée sur les plaques de séchage et on met les sondes thermométriques en place, puis on ferme la chambre de séchage. La pellicule a été préalablement

15 fixée sur les plaques de séchage et forme un rebord vertical d'une hauteur de 4 cm supporté par un cadre métallique stérilisé, tandis que la pellicule était déjà fixée de la sorte pour assurer un contact optimal de la solution avec les plaques de séchage. Les plaques de séchage de l'équipement de lyophilisation sont de pré-


20 férence refroidies préalablement à une température de -40°C. La capacité frigorifique de l'équipement de lyophilisation doit être choisie suffisamment importante pour congeler la solution en couche d'environ 1 cm en 60 minutes jusqu'à -10°C. La durée s'écoulant entre la mise en suspension de l'amoxicilline trihydratée et

25 la fermeture de l'équipement de lyophilisation après déversement de la solution sur les plaques ne peut excéder 30 minutes. Dès que la glace s'est formée et que la température du produit est tombée à -10°C, le condenseur est mis en service et la pression dans la chambre de séchage est abaissée à 1 torr. Après maintien

30 de la pression dans la chambre de séchage pendant 1 heure à 1 torr, on arrête le refroidissement des plaques. On fait fonctionner le circuit de chauffage des plaques de manière que la température de l'équipement de chauffage augmente lentement et linéairement en 60 minutes jusqu'à 25°C. Pendant le séchage qui dure environ

35 35 heures, on enregistre la température du produit, celle du circuit de chauffage des plaques, celle des plaques de séchage elles-mêmes et du condenseur, de même que la pression dans la chambre de séchage et le condenseur. Par mesure de la différence de pression entre la chambre de séchage et le condenseur pendant une brève

40 interruption de la communication entre la chambre de séchage et le



condenseur, on détermine le moment où le produit est pratiquement sec. On commence le séchage final au moyen d'une pompe à diffusion qui dure 6 heures. Simultanément, on règle le chauffage des plaques de séchage à 30°C. On rompt le vide dans
 5 la chambre de séchage par admission d'azote sec ayant traversé un filtre stérilisé à pores de 0,2 μ . On retire l'amoxicilline sodique de la chambre de séchage et on la conserve en atmosphère d'azote à 5°C en milieu aseptique.


On lyophilise de la manière décrite ci-dessus encore
 10 3 lots d'amoxicilline sodique. On broie les 4 lots de 1 kg au moyen d'un appareil de broyage, par exemple un broyeur Peppink, en milieu aseptique jusqu'à ce que les particules puissent traverser un tamis à mailles de 2 mm. On combine les lots et on en introduit des quantités de 250 mg, 500 mg ou 1.000 mg dans des fioles
 15 stérilisées pour injection, par exemple au moyen d'un appareil de remplissage Hofflicher Karg, en opérant en milieu aseptique sec. Dans les mêmes conditions, on munit les fioles de bouchons en caoutchouc stérilisés et on les scelle à l'aide de capsules en aluminium à replier.

20 L'analyse de la charge totale ainsi préparée donne les résultats suivants:

teneur (par voie microbiologique) en amoxicilline sodique	931 μ g/mg
teneur (par dosage mercurimétrique) en amoxicilline sodique	94,1%
25 teneur (par dosage mercurimétrique) en produits de décomposition	3,7%
solubilité: une solution aqueuse à 10 g dans 100 volumes reste limpide pendant au moins 1 heure	
pH d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 10 g pour 100 volumes	8,8
30 teneur en eau (Karl Fischer)	2,9%

EXEMPLE 4.-

On met 2,58 mole (1.083 g) d'amoxicilline trihydratée contenant moins de 1% en poids de produits de décomposition en
 35 suspension à 20-25°C en 10 minutes sous vive agitation à l'aide d'un mélangeur Vibro Mischer dans environ 14 litres d'eau apyrogène. On ajoute ensuite une solution d'hydroxyde de sodium contenant 2,72 moles (108,73 g) de ce composé dans 2 litres d'eau apyrogène au débit de 350 à 450 ml/minute de manière que l'excès de base
 40 soit finalement de 5,3 moles %. On ajuste la solution limpide à



un poids total de 20,3 kg au moyen d'eau apyrogène sous agitation et on mesure le pH. On filtre la solution en milieu aseptique à l'aide d'un filtre de Seitz muni de 9 plaques EKS de 20 cm x 20 cm. On recueille le filtrat en milieu aseptique et on le déverse sur

5 12 plateaux en acier inoxydable stérilisés et préalablement refroidis dont chacun contient dès lors 1.666 ml de solution, l'épaisseur de la couche de liquide sur le plateau étant d'environ 1 cm, puis on introduit les plateaux dans la chambre de séchage (2 plateaux sur une plaque de séchage) d'un équipement de lyophilisation. On fixe les sondes thermométriques et on ferme la chambre de séchage. Les plaques de séchage de l'équipement de lyophilisation sont de préférence préalablement refroidies pendant 3 heures à une température de -40 à -45°C . La capacité frigorifique de l'équipement de lyophilisation doit être choisie suffisamment

15 importante pour congeler la solution en une couche d'une épaisseur d'environ 1 cm en 60 minutes jusqu'à -10°C . La durée s'écoulant entre la mise en suspension de l'amoxicilline trihydratée et la fermeture de l'équipement de lyophilisation après déversement de la solution ne peut excéder 30 minutes. Dès que de la glace

20 s'est formée par congélation sous pression atmosphérique à une température de -40 à -45°C indiquée par les sondes thermométriques, le condenseur est mis en service et la pression dans la chambre de séchage est abaissée à 0,3 torr, tandis que le refroidissement des plaques est poursuivi. Les plaques sont refroidies

25 pendant encore 1 heure, après quoi la température du liquide de chauffage est portée jusqu'à $+45^{\circ}\text{C}$ en 2 heures. Le séchage est poursuivi jusqu'à ce que le produit soit pratiquement sec.

On commence le séchage final à l'aide d'une pompe à diffusion pour une durée de 6 heures. On rompt le

30 vide dans la chambre de séchage par admission d'azote sec filtré à travers un filtre stérilisé à pores de 0,2 μ . On retire l'amoxicilline sodique de la chambre de séchage et on la conserve en atmosphère d'azote à 5°C en milieu aseptique dans des sacs en matière plastique à double paroi et on prélève des échantillons

35 du produit de chaque plaque pour une vérification analytique de la stérilité désirée.

Au cours du séchage, qui est d'une durée d'environ 30 heures, on enregistre la température du produit, celle du circuit de chauffage des plaques, celle des plaques de séchage elles-mêmes

40 et celle du condenseur, de même que la pression dans la chambre de

séchage et le condenseur.

Par mesure de la différence de pression entre la chambre de séchage et le condenseur pendant une brève interruption de la communication entre la chambre de séchage et le condenseur, on détermine à quel moment le produit est pratiquement sec.

En opérant comme ci-dessus, on prépare des lots de 1 kg. On broie les lots à l'aide d'un broyeur Peppink en milieu aseptique jusqu'à ce que les particules puissent traverser un tamis à mailles de 2 mm.

On introduit des quantités de 250 mg, de 500 mg ou de 1.000 mg du produit dans des fioles pour injection stérilisées, au moyen d'un équipement de remplissage Hofflicher et Karg, en opérant en milieu sec et aseptique. Dans les mêmes conditions, on munit les fioles de bouchons en caoutchouc stérilisés et on les scelle à l'aide de capsule en aluminium à replier.

L'analyse d'un lot ainsi préparé donne les résultats suivants:

	teneur (par voie mercurimétrique) en produits de décomposition	4,1%
20	solubilité: une solution aqueuse à 10 g pour 100 volumes reste limpide pendant au moins 1 heure, tandis que la solution fraîchement préparée est limpide comme l'eau	
	coloration d'une solution fraîchement préparée à 10 g pour 100 volumes	≤ Y 6
25	pH d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 10 g pour 100 volumes	8,79
	coloration d'une solution fraîchement préparée à 20 g pour 100 volumes	≤ Y 5
	pH d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 20 g pour 100 volumes	8,85
30	teneur en eau (Karl Fischer)	3,9%
	Les grandeurs Y sont déterminées en conformité avec la Pharmacopée Européenne.	

EXEMPLE 5.-

En opérant exactement comme décrit dans l'exemple 4, on prépare un lot de 1 kg d'amoxicilline sodique dont l'analyse donne les résultats suivants:

	teneur (par voie mercurimétrique) en produits de décomposition	3,5%
40	solubilité: une solution aqueuse à 10 g pour 100 volumes reste limpide pendant au moins 1 heure, tandis que la solution fraîchement préparée est limpide comme l'eau	

	coloration d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 10 g pour 100 volumes	≤ Y 6
	pH d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 10 g pour 100 volumes	8,69
5	coloration d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 20 g pour 100 volumes	≤ Y 5
	pH d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 20 g pour 100 volumes	8,80
	teneur en eau (Karl Fischer)	4,1%

EXEMPLE 6.-

10 On prépare un lot de 1 kg d'amoxicilline sodique lyophilisée en opérant à peu près comme dans l'exemple 4, la différence essentielle par rapport au procédé de l'exemple 4 étant qu'après l'addition de la solution d'hydroxyde de sodium contenant 118,7 g de ce composé dans 2 litres d'eau apyrogène au débit de 350 à 400 ml/minute, on neutralise immédiatement une fraction de l'hydroxyde de sodium par addition de 500 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,50 N en environ 1 minute sous vive agitation de manière à atteindre un excès final d'hydroxyde de sodium de 5,3 moles % et qu'ensuite on ajuste la solution limpide à un poids total de 20,3 kg au moyen d'eau apyrogène avant de mesurer le pH.

L'analyse du lot obtenu donne les résultats suivants:

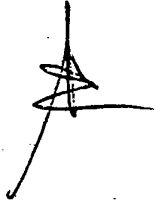
25	teneur (par voie mercurimétrique) en produits de décomposition	4,3%
	solubilité: une solution aqueuse à 10 g pour 100 volumes reste limpide pendant au moins 1 heure, tandis que la solution fraîchement préparée est limpide comme l'eau	
30	coloration d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 10 g pour 100 volumes	≤ Y 5
	pH d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 10 g pour 100 volumes	8,75
	coloration d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 20 g pour 100 volumes	≤ Y 5
	pH d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 20 g pour 100 volume	8,78
35	teneur en eau (Karl Fischer)	3,85%

EXEMPLE 7.-

En opérant exactement comme dans l'exemple 6, on prépare un lot de 1 kg d'amoxicilline sodique dont l'analyse donne les résultats suivants:

	teneur (par voie mercurimétrique) en produits de décomposition	3,5%
	solubilité: une solution aqueuse à 10 g pour 100 volumes reste limpide pendant au moins 1 heure, tandis que la solution fraîchement préparée est limpide comme l'eau	
5	coloration d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 10 g pour 100 volumes	<Y 6
	pH d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 10 g pour 100 volumes	8,80
10	coloration d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 20 g pour 100 volumes	≤ Y 6
	pH d'une solution aqueuse fraîchement préparée à 20 g pour 100 volumes	8,88
	teneur en eau (Karl Fischer)	3,3%

15



REVENDEICATIONS

1.- Compositions d'amoxicilline sodique pouvant être converties aisément en solutions stables se prêtant à l'injection qui sont exemptes d'agents chimiques provoquant des réactions
5 allergiques et qui contiennent de l'hydroxyde de sodium en plus de l'amoxicilline sodique.

2.- Compositions d'amoxicilline sodique suivant la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent du chlorure de sodium en plus de l'amoxicilline sodique et de l'hydroxyde de sodium.
10

3.- Compositions d'amoxicilline sodique suivant la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent, pour 500 mg d'amoxicilline sodique, 5 à 12 mg de chlorure de sodium.

4.- Compositions d'amoxicilline sodique suivant les
15 revendications 1 et 2, caractérisées en ce qu'elles contiennent pour 500 mg d'amoxicilline sodique, 7 à 8 mg de chlorure de sodium.

5.- Compositions d'amoxicilline sodique façonnées, caractérisées en ce qu'elles consistent en fioles remplies d'une composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4.
20

6.- Compositions dosées suivant la revendication 5, caractérisées en ce qu'une fiole pour injection contient environ 0,25 g, 0,5 g ou 1 g de la composition.

7.- Procédé de préparation de compositions d'ampicilline sodique qui peuvent être converties aisément par lyophilisation en solutions se prêtant à l'injection, caractérisé en ce qu'on ajoute aussi rapidement que possible, mais graduellement, un excès d'hydroxyde de sodium à une suspension d'amoxicilline trihydratée dans de l'eau jusqu'à dissolution complète de l'amoxicilline, après quoi on neutralise immédiatement éventuellement
30 une partie de la base en excès au moyen d'acide chlorhydrique en maintenant la température entre 0 et 30°C, puis on stérilise par filtration la solution résultante, on la congèle et on la lyophilise.

8.- Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on ajoute une solution d'hydroxyde de sodium à une suspension d'amoxicilline trihydratée dans de l'eau jusqu'à éta-
blissement d'un excès molaire d'hydroxyde de sodium d'au maximum 15 moles %, après quoi on neutralise l'excès d'hydroxyde de sodium avec une solution d'acide chlorhydrique aussi rapidement que
40



possible jusqu'à persistance d'un excès d'hydroxyde de sodium d'au moins environ 3 moles %.

9.- Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce qu'on ajoute l'hydroxyde de sodium jusqu'à un excès molaire initial d'hydroxyde de sodium de plus de 9 moles %.

10.- Procédé suivant les revendications 7 à 9, caractérisé en ce que l'excès final d'hydroxyde de sodium dans la solution finale est d'environ 5 moles %.

11.- Procédé suivant les revendications 8 à 10, caractérisé en ce que les quantités de départ d'amoxicilline trihydratée, d'hydroxyde de sodium et d'acide chlorhydrique sont choisies de façon à atteindre une concentration finale en amoxicilline sodique inférieure ou égale à 5% en poids.

12.- Procédé suivant les revendications 7 à 11, caractérisé en ce que la durée nécessaire pour la préparation de la solution, la filtration, éventuellement l'introduction dans les fioles et/ou l'introduction de la solution dans l'équipement de lyophilisation et la congélation n'excède pas 30 minutes.

13.- Procédé de préparation de solutions à injecter contenant de l'amoxicilline sodique suivant des techniques classiques, caractérisé en ce qu'on dissout une composition d'amoxicilline sodique suivant la revendication 1 pour en former une solution aqueuse.

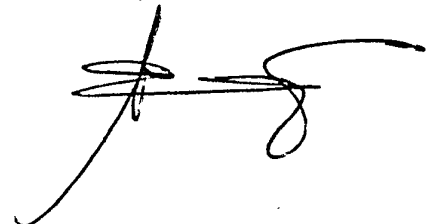


Fig. 1

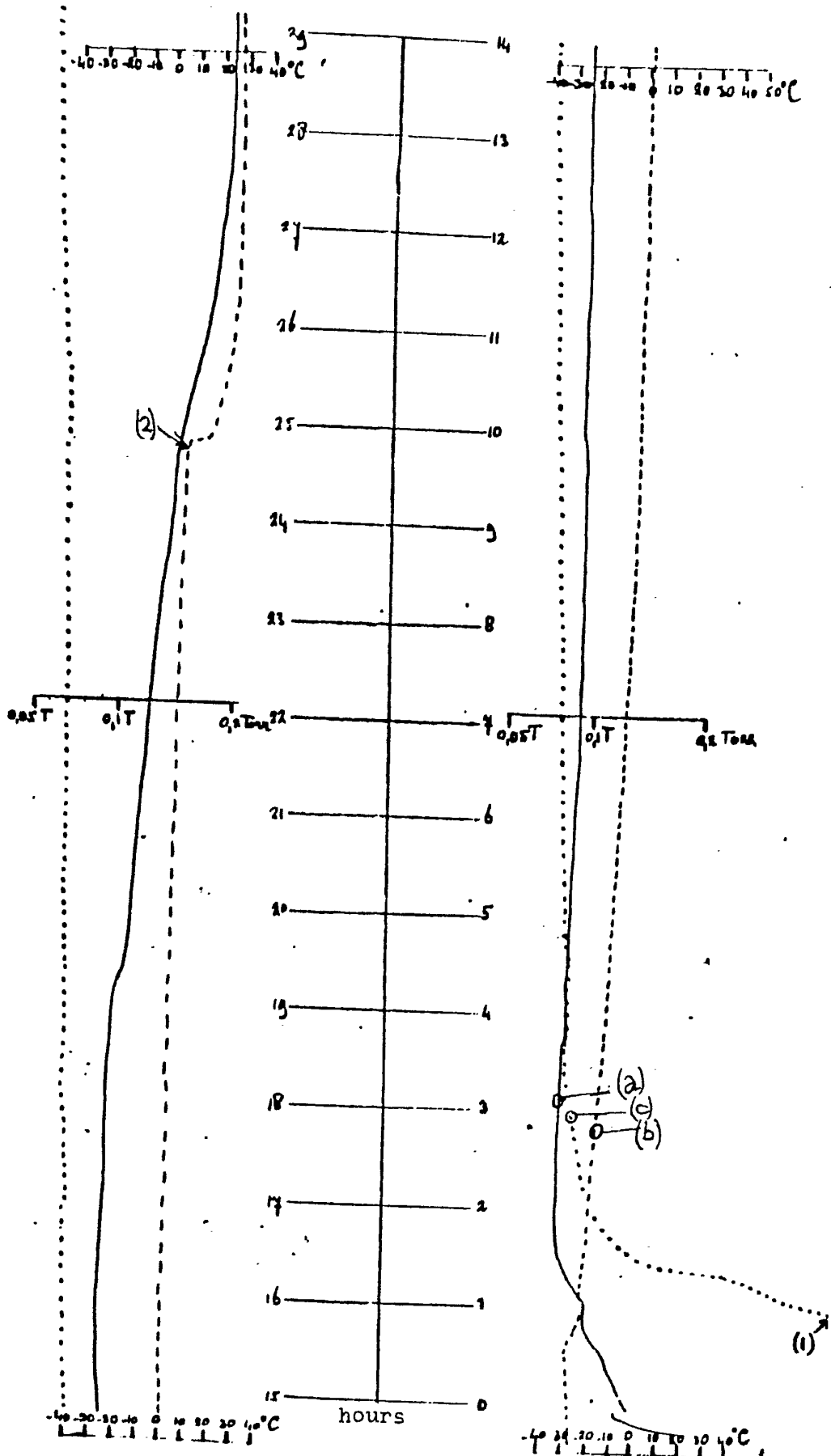


Fig. 2

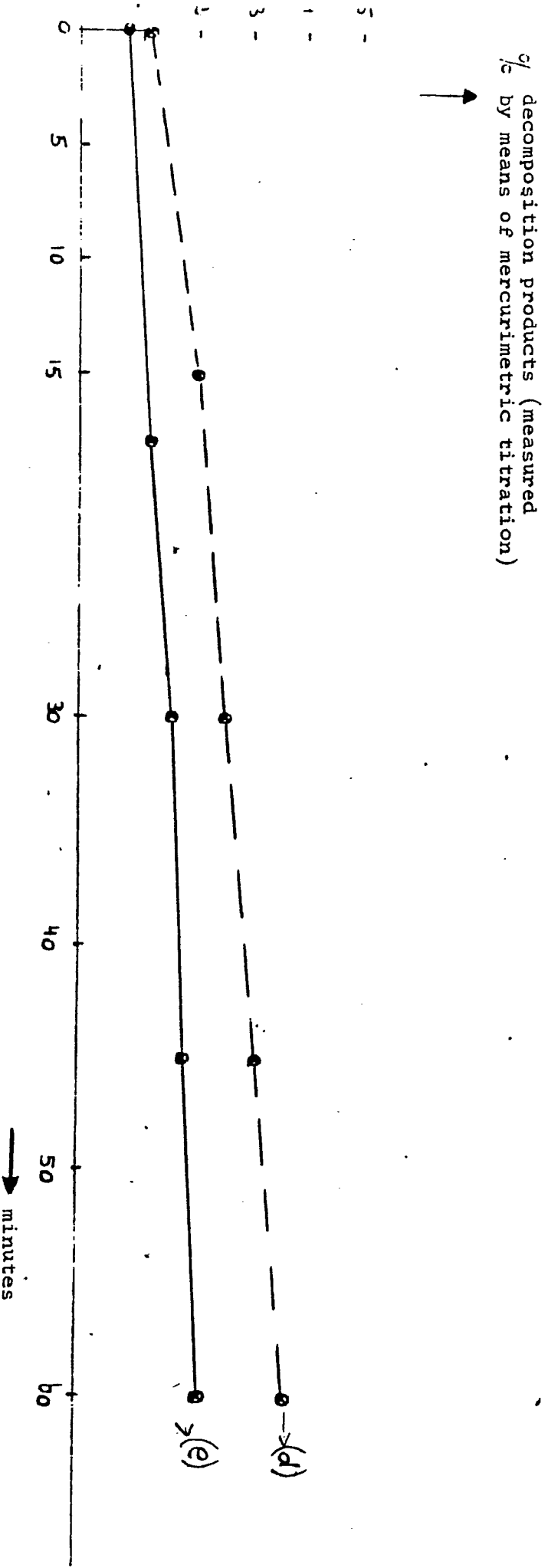


Fig. 3

% decomposition products (measured
by means of mercurimetric titration)

3- ↑

1-

6-

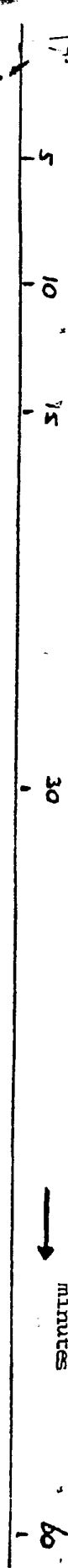
5-

4-

3-

2-

1-



minutes →